

Université de Montréal

**La pression artérielle centrale; ses déterminants et son rôle dans la prédiction du
risque cardiovasculaire**

Par Florence Lamarche

Faculté de médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences,
en Sciences biomédicales, option Sciences cardiovasculaires

Janvier 2020

© Florence Lamarche, 2020

Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

**La pression artérielle centrale; ses déterminants et son rôle dans la prédiction du
risque cardiovasculaire**

Présenté par

Florence Lamarche

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dre Catherine Lemièr

Présidente-rapportrice

Dr François Madore

Directeur de recherche

Dr Rémi Goupil

Codirecteur de recherche

Dre Madeleine Durand

Membre du jury

Résumé

Lorsqu'elle est comparée à la pression artérielle (PA) brachiale, la PA centrale est un meilleur reflet du stress hémodynamique infligé aux organes cibles. Les objectifs de ce mémoire sont de clarifier le rôle de la PA centrale pour la prédiction du risque cardiovasculaire (CV), de définir un seuil permettant le diagnostic d'une hypertension centrale et de définir l'effet sur la PA centrale de certains paramètres, tels que les statines et le cholestérol LDL. La base de données CARTaGENE comportant 20 004 sujets a été utilisée. La PA centrale était connue (mesurée à l'aide de l'appareil SphygmoCor Px qui utilise une calibration de type I), ainsi que les autres facteurs de risques CV. Des données prospectives permettant de connaître l'incidence d'événements CV majeurs étaient disponibles. Dans un premier temps, des modèles de régression de Cox et des mesures de discrimination et de reclassification ont permis de comparer la PA systolique centrale et brachiale pour la prédiction du risque CV. Un seuil permettant le diagnostic d'une hypertension centrale a aussi été déterminé à l'aide de l'index de Youden. L'association entre la PA centrale, le cholestérol LDL et les statines a été déterminée à l'aide de régressions linéaires et d'ANOVA. Une analyse de médiation a permis d'éclairer l'effet des statines sur la PA centrale, à savoir si celui-ci est médié par une baisse concomitante du cholestérol LDL. Ces analyses ont permis de déterminer que la PA centrale ne procure qu'une amélioration marginale dans la prédiction du risque cardiovasculaire lorsque comparé à celle de la PA brachiale. Une PA systolique centrale de 120 mmHg a été identifiée comme le meilleur seuil pour poser le diagnostic d'une hypertension centrale lorsqu'évaluée avec un appareil avec calibration de type I. De plus, la PA centrale est influencée par la prise de statines et son effet n'est que partiellement médié par une baisse concomitante du cholestérol LDL.

Mots-clés : hypertension, pression artérielle centrale, hypertension centrale, maladies cardiovasculaires, risque cardiovasculaire, tonométrie d'aplanation, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, statine, cholestérol LDL.

Abstract

Compared to brachial blood pressure (BP), central BP is thought to be a better reflection of the hemodynamic strain on target organs. It is unclear though whether this translates into improved cardiovascular (CV) risk stratification when central BP is compared to brachial BP. The objectives of this thesis are to clarify the role of central BP in CV risk stratification, to define a threshold for the diagnosis of central hypertension and to determine what are the impacts of parameters, such as statins and LDL cholesterol, on central BP. The CARTaGENE database, which is comprised of 20,004 individuals, was used for these studies. The central BP (measured with the SphygmoCor Px device and type I calibration) as well as other CV risk factors were known. Prospective data for the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) was available. Cox proportional hazard models and measures of discrimination and reclassification were used to compare central systolic BP and brachial systolic BP in their ability to predict CV risk. A central hypertension threshold was determined using Youden's index. The association between central BP, LDL cholesterol and statins were assessed using linear regression models and ANOVA. The interactions between central BP, statins and cholesterol LDL were assessed with a mediation analysis. Central BP was only marginally superior to brachial BP in CV risk prediction. A central hypertension threshold of 120 mmHg was identified. Statins reduced both brachial and central BP in a similar fashion, and cholesterol LDL was only partially responsible for the effect of statins on BP. To conclude, central BP, when assessed using type I calibration, is not superior to brachial BP in CV risk prediction. These studies also clarified the central hypertension threshold and the impact of statins and cholesterol LDL on central BP.

Keywords: Central blood pressure, central hypertension, hypertension, cardiovascular diseases, cardiovascular risk, aplanation tonometry, HMG-CoA reductase inhibitors, statins, LDL cholesterol.

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract	4
Table des matières	4
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures.....	10
Liste des sigles et abréviations	11
Remerciements	13
Avant-propos.....	14
Chapitre 1 – Introduction	15
Les maladies cardiovasculaires et l’hypertension artérielle.....	15
Définition et épidémiologie des maladies cardiovasculaires	15
Les facteurs de risque cardiovasculaires	15
Épidémiologie de l’hypertension.....	16
Risque cardiovasculaire de l’hypertension.....	16
Physiopathologie de l’hypertension et des maladies cardiovasculaires	16
La pression artérielle centrale	17
Limites de la pression artérielle brachiale.....	17
Amplification de la pression artérielle	18
Mesure de la pression artérielle centrale	21
La pression artérielle centrale et les événements cardiovasculaires majeurs	22
Diagnostiquer l’hypertension centrale.....	23
Déterminants de la pression artérielle centrale.....	24

Pression artérielle périphérique.....	24
Âge, sexe et taille	25
Fréquence cardiaque.....	25
Indice de masse corporelle.....	25
Tabagisme	25
Fonction rénale	26
Diabète	26
Inflammation chronique.....	26
Acide urique	27
Statines et lipides	27
Agents antihypertenseurs	28
Chapitre 2 – Problématiques, Objectifs et Hypothèses	30
1. Est-ce que la pression artérielle centrale améliore la prédiction du risque cardiovasculaire lorsqu'elle est comparée à celle de la pression artérielle brachiale pour la population générale ?	30
2. Quel est le seuil diagnostique qui devrait être utilisé en clinique pour diagnostiquer une hypertension centrale ?	31
3. Quel est l'effet de la prise de statines sur la pression artérielle centrale et est-ce que l'effet des statines est médié par une baisse concomitante du cholestérol LDL ?.....	31
Chapitre 3 – Méthode	33
Première étude	33
Population	33
Pression artérielle brachiale et centrale	34
Devis de l'étude et analyses statistiques.....	34
Données manquantes	34

Issue principale.....	35
Méthodes d'évaluation de nouveaux biomarqueurs dans la prédiction du risque.....	35
Modèles de Cox à risques proportionnels.....	36
L'aire sous la courbe ROC.....	37
L'index de reclassification net et l'index de discrimination intégré.....	38
Le seuil diagnostique de l'hypertension centrale.....	39
Deuxième étude.....	41
Cohorte.....	41
Pression artérielle brachiale et centrale.....	41
Devis de l'étude et analyses statistiques.....	41
Association entre le cholestérol LDL et les paramètres de pression artérielle.....	41
Association entre la prise de statines et les paramètres de pression artérielle.....	42
Analyse de médiation.....	42
Appariement par scores de propension.....	43
Chapitre 4 – Central Systolic Blood Pressure as a Predictor of Cardiovascular Events: a Prospective Study.....	44
Abstract:.....	45
Introduction.....	46
Methods:.....	47
Results:.....	50
Discussion:.....	51
Conclusion:.....	54
References:.....	55
Tables:.....	61

Figures:	66
Chapitre 5 - Central and Brachial Blood Pressures, Statins and LDL-cholesterol: A Mediation Analysis.....	70
Abstract	71
Introduction	72
Materials and methods	73
Results	76
Discussion.....	78
Perspectives	80
References.....	81
Figures	87
Chapitre 6 – Discussion	92
Résumé des études et leurs hypothèses	92
Base de données CARTaGENE	93
Mesure de la pression artérielle.....	95
Aspects relatifs à la première étude	97
Aspects relatifs à la deuxième étude	99
Perspectives futures.....	101
Chapitre 7 - Conclusion	103
Références bibliographiques.....	105

Liste des tableaux

Tableau 3.1. Définition de l'IRN total, IRN événement et IRN non-événement.....	38
Table 4.1. Demographic and clinical characteristics of the cohort	61
Table 4.2. Multivariate Cox regression analyses for the association of BP parameters and incidence of MACE	62
Table 4.3. Comparison of the brachial SBP and central SBP models as predictors of MACE according to the Δ AUC, NRI and IDI.	63
Table 4.4. Measures of goodness-of-fit and area under the curve with 10-fold cross-validation to validate the threshold of 120 mmHg for the diagnosis of central hypertension.	65
Supplementary Table 4.1. Reclassification and discrimination measures for the addition of central SBP and brachial SBP to a baseline model.	69
Table 5.1. Characteristics of the primary and secondary prevention groups according to statin use.....	88
Table 5.2. Association between LDL-c and BP parameters in individuals without statins, with statin use in primary prevention group and in the secondary prevention group.	89
Table 5.3. Adjusted BP parameters according to statin use in the primary prevention and secondary prevention groups.	90
Table 5.4. Mediation effect by LDL-c in the association between statin use and BP parameters in the primary prevention group.....	91

Liste des figures

Figure 1.1. Onde de pouls centrale composée d'une onde de pouls antégrade (vert) et d'une onde de pouls rétrograde (bleu). Inspirée de Trudeau et al. [34].	19
Figure 1.2. Amplification des pressions du centre vers la périphérie chez un jeune sujet sain (bleu) comparé à un sujet avec une plus grande rigidité artérielle (rouge).	20
Figure 3.1. Courbes ROC pour deux paramètres fictifs.	37
Figure 3.2. Analyse de médiation entre la prise de statine, le cholestérol LDL et la pression artérielle.	42
Figure 4.1. Study Inclusions and Exclusions	66
Figure 4.2. Multivariate Cox regression analyses of BP parameters and MACE A) for brachial SBP, B) for central SBP.	67
Figure 5.1. Study design, inclusions and exclusions.	87

Liste des sigles et abréviations

En français, selon l'ordre d'apparition:

- PA : pression artérielle
- CV : cardiovasculaire
- LDL : lipoprotéine de faible densité (*Light Density Lipoprotein*)
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- mmHg : millimètre de mercure
- AVC : accident vasculaire cérébral
- IMC : indice de masse corporelle
- HR : rapport de risques (*Hazard ratio*)
- **ROC : courbe de la fonction d'efficacité du récepteur (*Receiver Operating Characteristic*)**
- IRC : insuffisance rénale chronique
- DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé
- HDL : lipoprotéine de haute densité (*High Density Lipoprotein*)
- IC : intervalle de confiance
- iECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- BCC : bloqueur des canaux calciques
- ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
- ECVm : événement cardiovasculaire majeur
- RAMQ : régie d'assurances maladies du Québec
- CIM : classification internationale des maladies
- ICC : classification canadienne des interventions
- **IDI : index de discrimination intégré**
- **IRN : index de reclassification net**
- **AUC: Aire sous la courbe ROC**
- **Δ AUC : Différence d'AUC**
- **AIC : critère d'information d'Akaike (*Akaike's Information Criteria*)**

En anglais, selon l'ordre d'apparition :

- BP : blood pressure
- **MACE : Major Adverse Cardiovascular Events**
- **SBP: systolic blood pressure**
- **DBP: diastolic blood pressure**
- **IDI : Integrated Discrimination Index**
- **NRI: Net Reclassification Index**
- **AUC: Area Under the ROC curve**
- **Δ AUC : Differences in areas under the ROC curves**
- eGFR: estimated glomerular filtration rate
- CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c
- IQR: interquartile range
- BMI: body mass index
- CI: confidence interval
- LDL-c: LDL cholesterol
- ANOVA: univariate analyses of variance

****Abréviations les plus utilisées mises en caractère gras***

Remerciements

J'aimerais remercier mes mentors, Dr François Madore et Dr Rémi Goupil. Leur soutien, leurs conseils et leur gentillesse ont grandement contribué à faire de ce projet de maîtrise une expérience très enrichissante.

Avant-propos

Ce mémoire est composé de sept chapitres. Le premier chapitre introduit l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et la pression artérielle centrale. Le second chapitre fait état des problématiques qui sont ressorties du premier chapitre et présente les objectifs et les hypothèses proposés pour les deux études de ce mémoire. Le troisième chapitre présente la méthode de même que l'approche statistique utilisée pour les deux études. Le quatrième chapitre est composé du manuscrit de la première étude et porte sur la prédiction du risque cardiovasculaire avec la pression artérielle centrale. Celui-ci sera soumis sous peu pour publication. Le cinquième chapitre est composé du manuscrit de la seconde étude et porte sur l'impact des statines et du cholestérol LDL sur la pression artérielle centrale. Ce manuscrit a été publié en 2018 dans la revue *Hypertension*. L'ordre dans lequel les études sont présentées répond à un souci de clarté et pour cette raison, ne sont pas en ordre chronologique. Enfin, le sixième chapitre discute des points principaux, des forces et des limites des deux études et est suivi de la conclusion.

Chapitre 1 – Introduction

La première section de cette introduction dresse un portrait des maladies cardiovasculaires et de l'hypertension artérielle. La deuxième section porte sur la pression artérielle centrale, tout particulièrement comment elle diffère de la pression artérielle brachiale et comment elle est mesurée. Une revue de la littérature sur son rôle dans la prédiction du risque cardiovasculaire, son seuil diagnostique et ses déterminants est aussi présentée.

Les maladies cardiovasculaires et l'hypertension artérielle

Définition et épidémiologie des maladies cardiovasculaires

Le terme « maladies cardiovasculaires » regroupe majoritairement les maladies coronariennes, les maladies cérébrovasculaires, les artériopathies périphériques et l'insuffisance cardiaque, soit des maladies avec une atteinte cardiaque ou vasculaire causées par divers stress chroniques résultant par exemple d'athérosclérose [1]. Malgré les avancées médicales permettant une meilleure prise en charge des maladies cardiovasculaires [2], celles-ci demeurent la cause de mortalité la plus importante dans le monde. Selon le recensement de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 2016, il y a 17.9 millions de décès cardiovasculaires annuellement, soit 31% des décès mondiaux [3]. Chaque année au Canada, 599 habitants sur 100 000 reçoivent un diagnostic de maladie cardiaque ischémique, 536 sur 100 000 ont un nouveau diagnostic d'insuffisance cardiaque et 193 individus sur 100 000 décèdent d'une maladie cardiovasculaire [4].

Les facteurs de risque cardiovasculaires

Les cinq facteurs de risque modifiables les plus importants sont l'hypercholestérolémie, le diabète, l'hypertension, l'obésité et le tabagisme; ils sont responsables de plus de 50% de la mortalité cardiovasculaire [5, 6]. Le rôle prédictif de ces facteurs de risques est d'ailleurs bien démontré, avec 90% des événements coronariens advenant chez des sujets présentant au moins un facteur de risque majeur dans l'étude NHANES III [7].

Épidémiologie de l'hypertension

L'hypertension est le facteur de risque cardiovasculaire modifiable le plus important avec 10.4 millions de morts attribuables à celui-ci mondialement en 2017 [6]. Selon le recensement canadien de 2016-2017, 25.5% de la population canadienne serait hypertendue et un tiers des Canadiens hypertendus n'auraient pas un contrôle adéquat de leur hypertension [8].

Risque cardiovasculaire de l'hypertension

Au Canada, l'hypertension est diagnostiquée chez les individus avec une pression brachiale en clinique au-delà de 135/90 mmHg (130/80 mmHg chez les sujets diabétiques) mesurée à l'aide d'un appareil oscillométrique en série [9]. La relation entre l'incidence de l'hypertension, la morbidité et la mortalité cardiovasculaire est bien démontrée, notamment dans une étude prospective observationnelle regroupant plus de 1.25 million de participants [10]. Il est démontré que le risque cardiovasculaire augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la pression systolique brachiale à partir de pressions de 115/74 mmHg [11]. De façon similaire, le traitement de l'hypertension artérielle réduit le risque cardiovasculaire selon une proportion linéaire jusqu'à des pressions brachiales de 110/70mmHg, et ce, en prévention primaire et en prévention secondaire [12]. Une augmentation de la pression artérielle brachiale systolique de 20 mmHg double le risque de décès par AVC et par infarctus du myocarde [13].

En 2013, l'OMS a identifié l'hypertension comme un problème de santé publique majeur étant donné l'impact des décès, de la morbidité, des pertes de revenu et des coûts de santé associés. Devant ce constat, l'OMS s'est fixé comme objectif une réduction de l'hypertension non contrôlée de 25% d'ici 2025 [14].

Physiopathologie de l'hypertension et des maladies cardiovasculaires

De nombreux mécanismes physiopathologiques reliant l'hypertension à l'incidence d'événements cardiovasculaires ont été identifiés [1]. L'accélération du développement de l'athérosclérose par une dysfonction endothéliale, le développement de stries lipidiques menant à la plaque athéromateuse et la rupture de la plaque athéromateuse est un processus commun à de multiples facteurs de risques cardiovasculaires, dont l'hypertension [15, 16]. Cette

athérosclérose est intimement reliée à l'incidence d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'insuffisance cardiaque.

La dysfonction endothéliale causée par l'hypertension est secondaire au flot turbulent surtout présent aux embranchements de vaisseaux artériels. Ce stress mécanique empêche la production de divers agents athéroprotecteurs. L'hypertension augmente aussi la perméabilité de la paroi artérielle aux lipoprotéines et active les macrophages responsables du développement de cellules spumeuses. L'angiotensine II, présente en hypertension, augmente le stress oxydatif et agit comme facteur pro-inflammatoire [17].

Au niveau cardiaque, l'hypertension provoque un remodelage cardiaque pathologique, de l'ischémie sous-endothéliale, un flux sanguin coronarien altéré et des arythmies, menant à de l'ischémie et de l'insuffisance cardiaque [18]. En effet, devant une charge de travail augmentée, les cardiomyocytes du ventricule gauche s'hypertrophient. Cette hypertrophie cardiaque altère la microcirculation, diminuant les apports sanguins. À la longue, ce remodelage cardiaque mène à de la fibrose myocardique et à l'apoptose de cardiomyocytes. Une dysfonction diastolique puis systolique s'ensuit. La fibrose cardiaque augmente le risque d'arythmies par réentrée focale au niveau du ventricule. Une réduction de la réserve de flot sanguin coronarien entraîne de l'ischémie [1].

La relation entre l'hypertension et l'incidence d'événements cardiovasculaires est sans équivoque. L'hypertension est un sujet de recherche important, entre autres pour identifier si celle-ci est diagnostiquée, évaluée et prise en charge de façon optimale. Dans cette perspective, l'évaluation de la pression artérielle centrale pourrait peut-être améliorer la prise en charge de l'hypertension.

La pression artérielle centrale

Limites de la pression artérielle brachiale

Les premières lignes directrices sur la pression artérielle brachiale ont été élaborées en 1977 et il s'agit encore aujourd'hui de l'une des mesures cliniques les plus utilisées [19]. Toutefois, la pression artérielle mesurée au brassard a certaines limites. L'évaluation de la pression artérielle

brachiale chez les individus avec une hypertension masquée, avec une pseudo-hypertension ou encore avec le syndrome du sarrau blanc ne permet pas de bien identifier le risque cardiovasculaire pour ces sujets, ce qui peut mener à une mauvaise prise en charge de leur pression artérielle [20-23]. Celle-ci est aussi influencée par des facteurs environnementaux et individuels [24]. De plus, même dans des conditions optimales, la mesure de la pression artérielle au brassard demeure imprécise. Elle sous-estime notamment la pression artérielle systolique et ce, jusqu'à 10 mmHg, lorsque comparée à la mesure intra-artérielle de la pression artérielle brachiale [25].

La pression artérielle centrale, qui est la pression mesurée au niveau de l'aorte ascendante, pourrait palier à certains des désavantages de la pression artérielle brachiale et pourrait être plus représentative du stress hémodynamique infligé aux les organes cibles. Celle-ci pourrait donc être mieux corrélée que la pression artérielle périphérique aux dommages infligés aux organes cibles et à l'incidence de maladies cardiovasculaires [26-31].

Amplification de la pression artérielle

La différence entre la pression artérielle centrale et périphérique est due à l'amplification de la pression artérielle. Lorsque l'onde de pouls voyage vers la périphérie, celle-ci se heurte à des changements d'élasticité et d'architecture des vaisseaux [32, 33]. Ceux-ci augmentent la pression systolique en périphérie, et cela représente l'amplification de la pression.

Ces changements causent aussi une réflexion des pressions vers le centre. La pression artérielle centrale est d'ailleurs composée de la somme des pressions générées par le ventricule gauche (onde antégrade) et des pressions reflétées de la périphérie (onde rétrograde) (Figure 1).

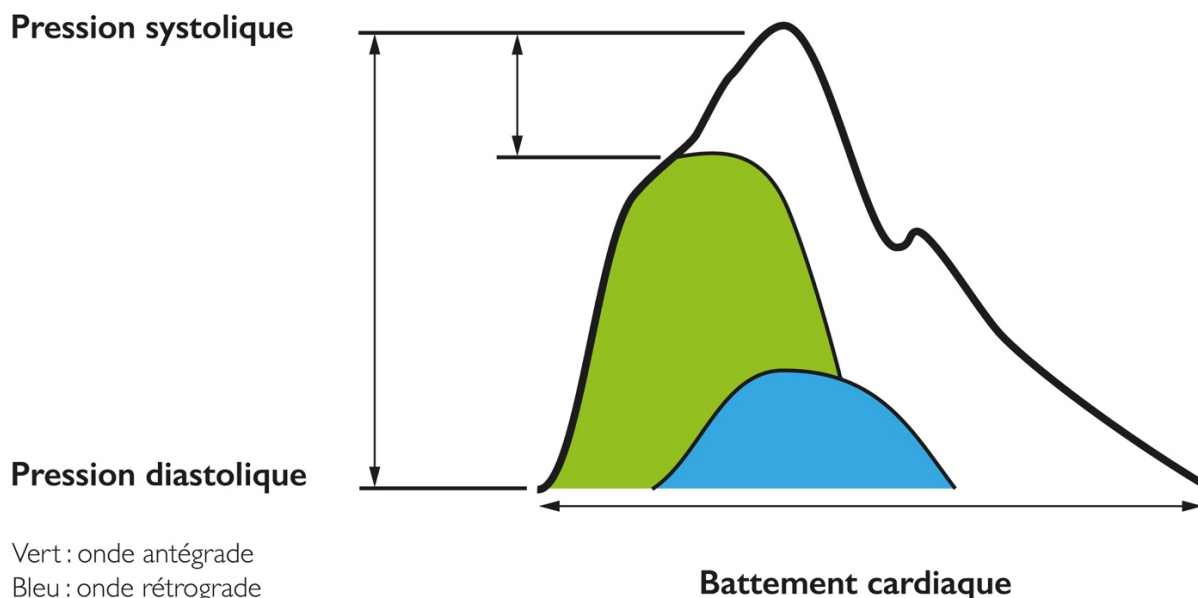


Figure 1.1. Onde de pouls centrale composée d'une onde de pouls antégrade (vert) et d'une onde de pouls rétrograde (bleu). Inspirée de Trudeau et al. [34].

Chez un sujet sans rigidité artérielle, les artères de gros calibre, composé de fibres élastiques, ont la capacité de se distendre sans augmentation marquée de la pression centrale. Chez un sujet sain, il est donc attendu que la pression brachiale soit supérieure à la pression centrale à cause de l'amplification des pressions en périphérie [1, 34, 35]. Chez un sujet avec une plus grande rigidité artérielle, l'onde de pouls rétrograde ne peut être absorbée par les artères de gros calibre, ce qui augmente la pression systolique centrale. Celle-ci augmente de façon plus importante que la pression périphérique et l'amplification des pressions est donc moindre (Figure 2) [1]. Pour une même pression artérielle brachiale, ce sujet aura une pression centrale beaucoup plus élevée que l'autre. Ceci est associé à un plus grand risque cardiovasculaire [36]. La pression artérielle brachiale n'est donc pas nécessairement un reflet fiable des pressions auxquels sont soumis le cœur, le cerveau et les reins.

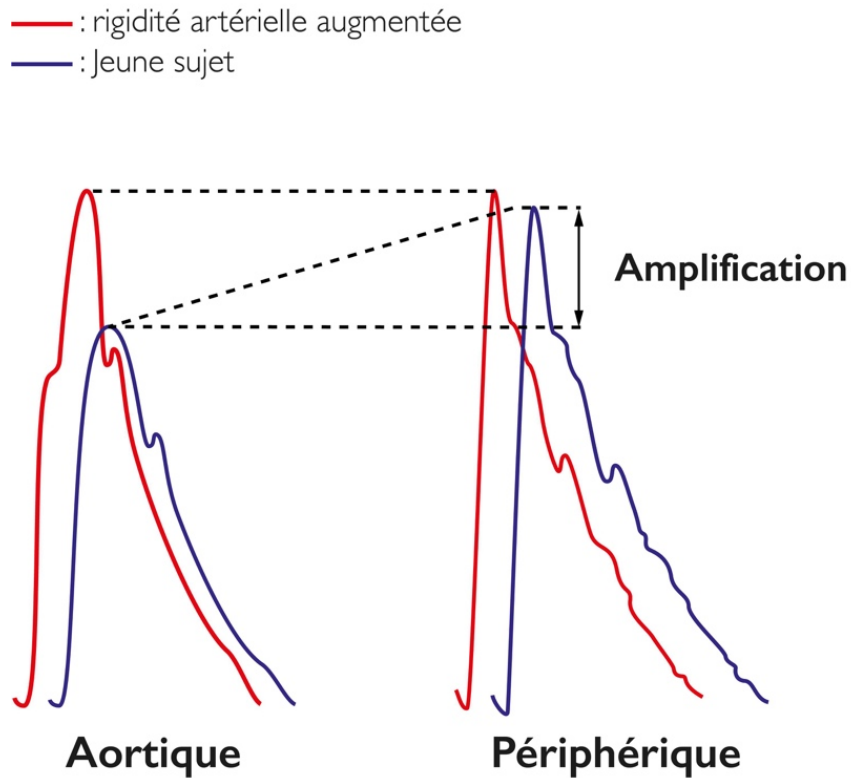


Figure 1.2. Amplification des pressions du centre vers la périphérie chez un jeune sujet sain (bleu) comparé à un sujet avec une plus grande rigidité artérielle (rouge).

L'amplification des pressions est toutefois hautement variable selon l'individu et difficile à estimer [37-39]. En effet, la pression artérielle centrale ne peut être déduite de la pression brachiale. Dans une étude par McEniery et *al.*, plus de 70% des sujets issus de la population générale ayant des pressions brachiales normales à élevées avaient les mêmes pressions centrales que celles des sujets hypertendus de stade 1 [39]. Cette étude a aussi démontré une association entre les facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, dyslipidémie, tabagisme, diabète) et les paramètres de pression centraux augmentés, et ce, tous de façon indépendante de l'âge, de la fréquence cardiaque, du sexe, de la taille du participant ainsi que des autres facteurs de risques cardiovasculaires étudiés [39].

Mesure de la pression artérielle centrale

La mesure de référence pour la pression artérielle centrale est prise au niveau de l'aorte ascendante à l'aide d'un cathéter transducteur de pression pendant un cathétérisme cardiaque [1]. Cette mesure est hautement invasive, très technique et les risques associés ne sont pas justifiables pour la population générale.

Plusieurs techniques non invasives existent, avec différents modes d'acquisition de l'onde de pouls (par tonométrie, ultrason, oscillométrie), à différents sites artériels (carotidien, radial, brachial), selon différentes méthodes d'estimation (fonction de transfert généralisée, onde systolique tardive, algorithmes) et selon différentes méthodes de calibration (type I et type II) des pressions centrales [1, 35].

Parmi les appareils disponibles, les appareils munis d'un tonomètre par aplanation radiale ou d'une oscillométrie brachiale sont les plus utilisés [40, 41]. Ils ne diffèrent que dans la méthode d'acquisition de l'onde de pouls. Le tonomètre par aplanation est muni d'un transducteur en forme de stylo qui est appliqué sur l'artère radiale, qui capte et enregistre le déplacement de l'artère causée par l'onde de pouls. Cette technique nécessite la collaboration du patient et la formation d'un technicien. Les appareils par oscillométrie brachiale sont pour leur part munis d'un brassard comprimant l'artère brachiale (comme ceux utilisés couramment en clinique pour la pression artérielle brachiale) qui capte aussi l'onde de pouls brachiale.

Une fois l'onde de pouls brachiale ou radiale captée, l'onde de pouls centrale est estimée avec une fonction de transfert généralisée. La fonction de transfert généralisée, propre à l'appareil utilisé, est une fonction mathématique sophistiquée qui permet l'analyse du domaine fréquentiel de l'onde de pouls avec des transformées de Fourier [42]. Les mesures de pressions centrales peuvent ensuite être estimées en calibrant l'onde de pouls centrale sur la pression artérielle brachiale, celle-ci étant mesurée de façon invasive ou non invasive. La marge d'erreur est plus grande lorsque la calibration est faite sur la pression brachiale acquise de façon non invasive, car celle-ci tend à sous-estimer la « vraie » pression artérielle brachiale, ce qui sous-estime aussi par le fait même la pression centrale [42-46].

Deux modes de calibration sont possibles, soit la calibration de type I et la calibration de type II. La calibration de type I consiste à calibrer les pressions centrales sur les pressions artérielles brachiales systoliques et diastoliques, alors que la calibration de type II consiste à calibrer les pressions centrales sur les pressions artérielles brachiales moyennes et diastoliques. Plusieurs études indiquent que la calibration de type I permet d'évaluer l'amplification aorto-brachiale avec plus de précision, alors que la calibration de type II est supérieure dans l'estimation des pressions intra-aortiques et donc mieux corrélée aux marqueurs cardiovasculaires [46-51]. Dans le contexte des études présentées dans ce mémoire, l'appareil SphygmoCor a été utilisé. Il s'agit d'un appareil qui capte l'onde de pouls radiale par tonométrie d'aplanation et dont la calibration est de type I.

Lorsque l'on compare les appareils munis d'un tonomètre d'aplanation et ceux munis d'oscillométrie, ces derniers ont l'avantage de capter l'onde de pouls brachiale et de calibrer sur des pressions acquises au même endroit, alors que les méthodes par tonométrie d'aplanation radiale captent l'onde de pouls sur l'artère radiale et calibrent sur les pressions mesurées au niveau de l'artère brachiale, ce qui sous-estime l'amplification de la pression artérielle entre l'artère brachiale et l'artère radiale, sous-estimant par le fait même les pressions centrales [52, 53]. De plus, les appareils par oscillométrie brachiale sont plus faciles d'utilisation. Ces appareils sont donc plus intéressants étant donné leur fiabilité et facilité d'utilisation.

La pression artérielle centrale et les événements cardiovasculaires majeurs

On s'intéresse à la pression artérielle centrale car celle-ci serait mieux corrélée que la pression artérielle périphérique aux dommages aux organes cibles et à l'incidence de maladies cardiovasculaires [26-31]. Quelques études ont d'ailleurs comparé la pression artérielle centrale et la pression artérielle brachiale.

Roman et al. ont étudié la pression artérielle centrale chez une cohorte de 2 403 Amérindiens qui présentaient pour la plupart plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires. Dans cette étude, une association plus importante a été démontrée entre la pression artérielle centrale et l'épaisseur intima-média, la masse vasculaire et le score de plaque d'athérosclérose, qu'avec la

pression artérielle brachiale. Après l'ajustement pour les facteurs de risques cardiovasculaires usuels, la pression pulsatile centrale était un meilleur prédicteur de l'incidence d'événements cardiovasculaires que la pression pulsatile brachiale (HR 1.15 versus 1.10 pour une augmentation de 10 mmHg) [27].

Une méta-analyse publiée en 2010, regroupant 11 études et 5 648 participants, a démontré une association significative entre les paramètres de pression centrale et l'incidence d'événements cardiovasculaires. Les pressions centrales pulsatiles et systoliques étaient associées à un plus grand risque relatif, mais de façon marginale et non significative. Les études ne regroupaient aussi que des sujets à risque élevé de maladies cardiovasculaires, soit des participants ayant une maladie coronarienne, une insuffisance rénale terminale, ou étant plus âgés [28, 29].

Dans une autre étude observationnelle regroupant 2 501 sujets taiwanais, la pression artérielle centrale fut identifiée comme un meilleur prédicteur de la mortalité cardiovasculaire, après ajustement pour l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence de tabagisme, la consommation d'alcool et le cholestérol total. Les participants avec des antécédents de maladies cardiovasculaires ou prenant des antihypertenseurs étaient exclus de l'étude [54].

Mitchell et al. ont examiné l'association entre l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, angine instable, insuffisance cardiaque, et AVC) et la pression artérielle centrale chez 2 232 individus de la cohorte Framingham exempts de maladie cardiovasculaire connue. Malgré l'incidence de 149 événements cardiovasculaires majeurs en cours d'étude, la pression artérielle centrale n'était pas associée à l'incidence d'événements cardiovasculaires lorsque la pression artérielle brachiale était déjà comprise dans le modèle.

Ainsi, à la lumière de ces études, il demeure encore incertain si la pression artérielle centrale est supérieure à la pression artérielle brachiale pour la prédiction du risque cardiovasculaire, et si cette différence est cliniquement significative.

Diagnostiquer l'hypertension centrale

Malgré un grand intérêt démontré pour la pression artérielle centrale, peu d'études ont identifié un seuil pour le diagnostic d'une hypertension centrale. Ceci a d'ailleurs été identifié

comme un besoin important selon une revue de littérature récente [35]. Des valeurs normales et de références selon l'âge et le sexe ont été déterminées dans une étude observationnelle, sans toutefois l'identification de valeur seuil qui puisse être utilisée en clinique [55].

Au total, trois études ont identifié un seuil central à l'aide d'approches différentes [35, 39, 54, 56]. Dans une première étude, un seuil de 125/90 mmHg a été suggéré. Celui-ci représente le seuil périphérique de 140/90 mmHg auquel a été soustraite l'amplification moyenne entre la pression artérielle périphérique et centrale mesurée dans la population générale [39].

La deuxième étude a identifié un seuil systolique de 123 mmHg au sein d'une cohorte de 3 566 individus hypertendus et traités [56]. L'index de Youden a été utilisé pour trouver le seuil, qui représente la valeur maximum de sensibilité et de spécificité calculée à partir d'une courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*).

Enfin, Cheng et al., ont identifiés un seuil central en se basant sur une cohorte de dérivation et une cohorte de validation de Taïwanais exempts de maladie cardiovasculaire connue et sans traitement antihypertenseur [54]. Ce seuil a été déterminé en identifiant la pression artérielle centrale avec une incidence de mortalité cardiovasculaire correspondant à celle d'une pression brachiale de 140/90 mmHg. Un seuil de 130/90 mmHg a été identifié.

À la lumière de ces trois études, il est probable que le seuil diagnostique se situe entre 120 et 130 mmHg, mais plus d'études seront nécessaires pour le déterminer.

Déterminants de la pression artérielle centrale

De nombreux facteurs sont associés à la pression artérielle centrale. Voici une brève description des principaux déterminants.

Pression artérielle périphérique

Malgré les différences soulignées plus tôt entre les pressions artérielles centrales et périphériques, celles-ci sont fortement corrélées. Les études démontrent une corrélation de plus de 90% entre les pressions systoliques et pulsatiles périphériques et centrales [57, 58].

Âge, sexe et taille

L'âge est fortement corrélé avec la pression artérielle centrale. La rigidité artérielle augmente avec l'âge, même chez des sujets en bonne santé [59]. Outre la pression artérielle périphérique, il s'agit du facteur le plus corrélé avec la pression artérielle centrale [39]. La corrélation est plus grande lorsque la pression artérielle centrale résulte d'une calibration sur la pression artérielle systolique et diastolique brachiale que lorsque celle-ci résulte d'une calibration sur la pression artérielle moyenne et diastolique [51]. Le sexe et la taille du sujet sont aussi corrélés avec la pression artérielle centrale [39, 59, 60].

Fréquence cardiaque

Une réduction de la fréquence cardiaque prolonge le temps en systole et modifie donc la superposition de l'onde antégrade et rétrograde dont est composée l'onde de pouls centrale. Ainsi, une diminution de la fréquence cardiaque est associée à une augmentation de la pression artérielle centrale; ceci explique en partie le profil hémodynamique central défavorable des bêtabloqueurs [61, 62].

Indice de masse corporelle

L'IMC ainsi que d'autres mesures d'obésité ont été associés à une augmentation de la rigidité vasculaire [63, 64]. Cette association serait plus importante chez les femmes que chez les hommes. Il n'est pas clair si cette association est linéaire ou si elle n'est présente qu'à partir d'un IMC plus important. D'autres études, avec des sujets ayant un IMC $<30 \text{ kg/m}^2$, n'ont pas trouvé une telle association [59, 60]. Outre le fait que l'IMC est un outil de mesure peu précis, l'association de la sarcopénie et d'indices de rigidité artérielle augmentés pourrait être un facteur confondant [65].

Tabagisme

Le tabagisme entraîne une dysfonction endothéliale, accélère l'athérosclérose et est associé à une plus grande rigidité vasculaire [66]. Des études observationnelles chez de jeunes fumeurs ont démontré un profil de pressions centrales défavorable ainsi qu'une diminution de l'amplification des pressions pulsatiles, soit des pressions centrales plus élevées qu'attendu

pour l'âge par rapport aux pressions périphériques [67, 68]. Cette même association est présente dans d'autres études observationnelles [39, 60].

Fonction rénale

L'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale est associée à une rigidité artérielle accrue et à un profil hémodynamique central défavorable, dû entre autres aux désordres du métabolisme minéral osseux, à l'inflammation chronique et aux toxines urémiques [69, 70]. Un remodelage vasculaire et une calcification vasculaire accrue ont été démontrés en IRC, et ce, dès l'IRC de stade 3 [71-74]. Par contre, une étude avec la base de données CARTaGENE a démontré que les sujets avec une IRC de stade 3 n'avaient pas un profil central défavorable comparé à celui des sujets similaires sans IRC [75].

Les résultats d'analyses multivariées sont variables pour ce qui est de l'association entre le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et la pression artérielle centrale [31, 36, 60]. Ceci est probablement dû à ce qu'une relation linéaire est assumée dans les analyses statistiques et que l'inclusion de sujets avec $DFGe \leq 30$ est variable. Chez les sujets avec IRC terminale, la pression pulsatile centrale est un prédicteur de mort cardiovasculaire supérieure à celui de la pression systolique et pulsatile brachiale [76].

Diabète

Le diabète est associé à une accélération du développement de l'athérosclérose et à des pressions artérielles centrales plus élevées [39]. La pression artérielle systolique centrale est d'ailleurs supérieure à la pression brachiale dans la prédiction du risque cardiovasculaire pour cette population [27, 77]. Dans une étude observationnelle, l'impact du diabète sur la pression artérielle centrale était équivalent à l'impact sur celle-ci de la présence d'antécédents cardiovasculaires et des autres facteurs de risques cardiovasculaires majeurs (dyslipidémie, tabagisme, hypertension) [39].

Inflammation chronique

La présence de maladies chroniques, tel que l'arthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé, sont associées à des pressions centrales augmentées, et ce, de façon indépendante

des facteurs de risques cardiovasculaires [78, 79]. L'inflammation chronique augmente la rigidité artérielle, et augmente par le fait même la pression artérielle centrale [80].

Acide urique

L'acide urique est associé à une augmentation de la pression artérielle moyenne et diastolique [81]. Celle-ci est aussi associée à une augmentation du risque cardiovasculaire et au développement de l'hypertension à moyen terme, et ce, de façon indépendante des autres facteurs de risques cardiovasculaires et de la fonction rénale [82].

Statines et lipides

Les statines (inhibiteurs de la 3-Hydroxy-3-Méthyl-Glutarate Coenzyme A réductase) réduisent l'incidence d'événements cardiovasculaires [83, 84]. Selon les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie, celles-ci sont indiquées en prévention primaire chez les sujets à risque de même qu'en prévention secondaire [85].

Deux méta-analyses (20 études, 828 participants et 40 études, 45 113 participants) ont démontrées que les statines diminuent la pression artérielle brachiale (1.9/0.9 mmHg et 2.6/0.9 mmHg respectivement) [86, 87]. L'effet des statines sur la pression artérielle centrale est moins clair. L'étude CAFE-LLA, une étude clinique randomisée de 891 individus, n'a pas démontré une diminution des pressions centrales ou brachiales avec la prise d'atorvastatine en comparaison au placebo, et ce, malgré une diminution importante du cholestérol LDL et un temps de suivi adéquat [88]. À noter que les participants étaient aussi randomisés à un traitement antihypertenseur selon un devis d'étude factoriel.

D'autres études de plus petite envergure ont cependant démontré un impact significatif des statines sur la pression artérielle centrale [89]. Une étude clinique de 50 participants hypertendus et dyslipidémiques randomisés à 10mg d'atorvastatine a démontré une réduction significative de la pression systolique centrale (130 ± 8 versus 138 ± 6 mmHg, $P < 0.001$) et de la pression pulsatile (48 ± 7 versus 53 ± 6 mm Hg, $P < 0.05$). Par ailleurs, d'autres études ont démontré une diminution des mesures de rigidité artérielle avec la prise de statines, qui était médiée par la baisse concomitante de cholestérol LDL de façon inconsistante [90-98]. Une

méta-analyse regroupant six études et 303 participants a démontré une réduction significative des mesures de rigidité artérielle avec la prise de statine [99].

L'association entre les triglycérides, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL, et le cholestérol total avec la pression artérielle centrale et les mesures de rigidité artérielle est variable [27, 35, 60]. La majorité des études portant sur l'effet du cholestérol LDL sur la pression artérielle ont été réalisés dans un contexte de prise de statines. Il n'est donc pas clair si une diminution du cholestérol entraîne par le fait même une diminution des paramètres de rigidité artérielle, ou si les statines entraînent une diminution de la pression artérielle par un mécanisme indépendant du cholestérol LDL. Dans certaines études randomisées portant sur l'effet des statines sur la pression artérielle centrale, la diminution de la pression artérielle centrale avec la prise de statines était proportionnelle à l'effet de celles-ci sur le cholestérol LDL. Dans d'autres études, pour une diminution du cholestérol LDL équivalente, l'effet de différentes statines sur la pression artérielle était variable [88, 89, 92, 96, 100]. Dans le même ordre d'idée, pour une diminution équivalente du cholestérol avec les statines et d'autres agents hypolipémiants, les statines entraînaient une diminution plus importante de la pression artérielle brachiale que les autres agents hypolipémiants [101].

Agents antihypertenseurs

Les différentes classes d'agents antihypertenseurs ont un impact variable sur la pression artérielle périphérique et la pression artérielle centrale [35]. Une méta-analyse de 52 études et 4 381 participants a étudié l'effet des diverses classes d'antihypertenseurs sur la pression systolique brachiale et centrale [102]. Il a été démontré que pour toutes classes confondues, les antihypertenseurs diminuent la pression systolique brachiale de façon plus importante que la pression systolique centrale. La différence totale, représentée par la diminution de pression systolique brachiale moins la diminution de pression systolique centrale avec l'initiation d'un agent antihypertenseur (Δ pSBP - Δ cSBP) est de + 2.4 mmHg (IC 95% 1.46-3.34 mmHg). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA) présentent le profil central le plus favorable (Δ totale -2.4 mmHg, IC 95% -4.89-0.08 mmHg) tandis que les bêtabloqueurs présentent le profil le moins favorable (Δ totale +5.19 mmHg, IC 95% 3.21-7.18). Les

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), les bloqueurs des canaux calciques (BCC) et les diurétiques se situent entre les deux (Δ totale +1.12 mmHg, +1.01 mmHg et +0.65 mmHg respectivement).

Chapitre 2 – Problématiques, Objectifs et Hypothèses

Parmi les questions soulevées dans l'introduction, trois problématiques ont été identifiées. Celles-ci, ainsi que les objectifs et hypothèses sont ici présentés.

1. Est-ce que la pression artérielle centrale améliore la prédiction du risque cardiovasculaire lorsqu'elle est comparée à celle de la pression artérielle brachiale pour la population générale ?

Le premier objectif de ce mémoire est d'évaluer le rôle de la pression artérielle centrale pour la prédiction du risque cardiovasculaire et de le comparer à celui de la pression artérielle brachiale. La pression artérielle brachiale n'est pas toujours fiable et la pression artérielle centrale est possiblement un meilleur prédicteur d'événements cardiovasculaires étant donné la proximité de l'aorte avec les organes cibles [25-27, 103].

Selon notre hypothèse, la pression artérielle centrale serait un meilleur prédicteur du risque cardiovasculaire étant donné la proximité de l'aorte avec les organes cibles. Certaines études ont d'ailleurs démontré une prédiction du risque cardiovasculaire supérieure pour la pression artérielle centrale comparée à celle de la pression artérielle brachiale pour des populations avec un risque cardiovasculaire accru ainsi que pour une population exempte de maladies cardiovasculaires et d'hypertension selon l'étude. [27, 28, 54, 104].

D'autres études n'ont toutefois pas démontré une amélioration dans la prédiction du risque cardiovasculaire avec la pression artérielle centrale pour la population générale [58, 105, 106]. L'une d'entre elles a cependant souligné qu'un plus grand nombre d'événements serait nécessaire pour identifier une différence significative étant donné la corrélation importante entre la pression artérielle centrale et brachiale [58]. L'utilisation de la base de données CARTaGENE permet d'inclure un grand nombre de sujets dans l'étude.

2. Quel est le seuil diagnostique qui devrait être utilisé en clinique pour diagnostiquer une hypertension centrale ?

Le deuxième objectif de ce mémoire est d'établir une valeur seuil pour le diagnostic d'hypertension centrale. Une valeur seuil est nécessaire pour émettre un diagnostic d'hypertension et il y a peu de données sur le seuil d'hypertension central [35, 39, 54, 56]. L'utilisation d'une cohorte qui est représentative de la population générale permettra d'identifier un seuil applicable en clinique [107]. Une étude a permis de caractériser l'amplification des pressions dans la population générale en utilisant les mêmes d'appareils que ceux utilisés avec la base de données CARTaGENE, soit la pression artérielle brachiale mesurée à l'aide d'un appareil oscillométrique et la pression artérielle centrale mesurée à l'aide de l'appareil SphygmoCor [39]. Ils ont démontré une amplification des pressions vers la périphérie de 11 ± 4 mmHg chez les hommes et de 8 ± 3 mmHg chez les femmes.

Un seuil central correspondant au seuil brachial moins l'amplification de la pression artérielle dans la population générale est plausible, soit de 135 mmHg (seuil brachial pour la population générale mesuré avec un appareil par oscillométrie) moins 8 à 11 mmHg (l'amplification des pressions vers la périphérie chez les hommes et les femmes), et donc un seuil de 124 à 127 mmHg. Toutefois, il est possible que la sensibilité et la spécificité de la pression artérielle centrale en fonction du risque cardiovasculaire soient maximales à une pression différente que son équivalent brachial, entre autres parce que le seuil central est déterminé à l'aide d'une méthode différente.

3. Quel est l'effet de la prise de statines sur la pression artérielle centrale et est-ce que l'effet des statines est médié par une baisse concomitante du cholestérol LDL ?

Le troisième objectif de ce mémoire est de comprendre l'effet des statines et du cholestérol LDL sur les pressions artérielles centrales et périphériques et de déterminer si l'effet des statines sur la pression artérielle est médié par le cholestérol LDL.

Selon notre hypothèse, la prise de statines a un effet sur la pression artérielle centrale plus important que sur la pression artérielle brachiale, et ceci, étant donné les évidences qui suggèrent que la rigidité artérielle est diminuée avec la prise de statines [92-97]. De plus, selon notre hypothèse, cet effet est médié par d'autres mécanismes que celui d'une baisse du cholestérol LDL. Cette hypothèse est formulée en se basant sur les études qui ont démontré une réduction de la rigidité artérielle avec la prise de statines; cette réduction n'était pas toujours due à une baisse concomitante du cholestérol LDL [89-99, 108]. La démonstration des effets pléiotropes des statines supporte aussi cette hypothèse [109, 110]. Tout comme les différentes classes d'antihypertenseur qui ont des effets différents sur la pression artérielle brachiale et centrale [102], il n'est pas exclu que l'effet retrouvé soit très différent de celui des statines sur la pression artérielle brachiale. À noter que la plus grande étude clinique randomisée s'étant penchée sur la question, l'étude CAFE-LLA, n'a pas trouvé d'effet significatif des statines sur la pression artérielle centrale. Par contre les participants étaient aussi randomisés à un médicament antihypertenseur, ce qui a pu masquer l'effet des statines [88].

Chapitre 3 – Méthode

Cette section présente la méthodologie utilisée pour réaliser les études qui seront présentées au chapitre 4 et 5 et qui visent à répondre aux objectifs formulés dans le chapitre précédent.

Première étude

Population

La base de données CARTaGENE a été utilisée pour la première étude dont les résultats sont présentés au chapitre 4. Cette base de données vise à outiller les chercheurs pour l'étude des différents facteurs associés au développement de maladies chroniques, par exemple l'hypertension [107]. Il s'agit d'une base de données populationnelle composée de 20 004 volontaires âgés de 40 à 69 ans recrutés dans divers centres urbains au Québec (Montréal, Québec, Sherbrooke et Saguenay), entre juillet 2009 et octobre 2010. Le nombre de participants à recruter par région a été déterminé à l'aide du recensement de 2006. Les participants étaient choisis de façon aléatoire à l'aide du fichier FIPA (Fichier administratif des inscriptions des personnes assurées de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)) et donc de leur numéro d'assurance maladie du Québec, tout en tenant compte de leur groupe d'âge, du sexe et de leur lieu de résidence (déterminé à l'aide du code postal). Le recrutement a été pris en charge par la RAMQ. Des documents informatifs ont tout d'abord été envoyés aux participants par la poste, puis ces derniers ont été contactés par téléphone. Ceux qui n'avaient pas de numéro de téléphone ou un numéro incorrect ont été exclus de la base de données, ainsi que ceux ayant déménagé en dehors de la région métropolitaine ou ayant une incapacité physique ou cognitive limitant leur participation à la base de données [107]. Le taux de collaboration à la base de données a été de 25.6%.

Les participants sélectionnés ont répondu à des questionnaires sur leurs antécédents médicaux et familiaux, leurs habitudes de vie et leurs médicaments. Des bilans sanguins ont été faits, dont l'hémoglobine glyquée, la glycémie à jeun, la créatinine, l'acide urique et le bilan lipidique. Les

pressions artérielles brachiales et centrales ont aussi été mesurées avec la méthode présentée ici-bas.

Les sujets sans mesure de pression artérielle centrale ou brachiale ou sans information sur l'issue principale ont été exclus de cette étude. De plus, les sujets avec prise d'antihypertenseurs ou avec maladies cardiovasculaires connues ont été exclus puisque la prise d'antihypertenseur et les antécédents de maladies cardiovasculaires ont un impact important sur la pression artérielle centrale et sur l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs (ECVM).

Pression artérielle brachiale et centrale

La pression artérielle brachiale a été mesurée avec l'appareil Omron 907L (Omron Lake Forest, Illinois, USA) après 10 minutes de repos dans une pièce isolée. La moyenne de trois mesures à deux minutes d'intervalle a été utilisée.

La pression artérielle centrale a été obtenue par tonométrie d'aplanation radiale à l'aide de l'appareil SphygmoCor Px (AtCor Medical, Lisle, Illinois, USA). L'onde de pouls centrale a été dérivée de l'onde de pouls radiale à l'aide d'une fonction de transfert généralisée propre à l'appareil et calibrée sur la pression artérielle brachiale systolique et diastolique acquise pendant la même séance (calibration de type I). Les pressions artérielles utilisées pour les analyses sont celles qui ont été prises lors de la cueillette de données de CARTaGENE; il n'y a pas eu de mesure de pression artérielle par la suite.

Devis de l'étude et analyses statistiques

Données manquantes

Compte tenu que 11% des cas avaient au moins une covariable manquante, des imputations multiples avec dix jeux de données ont été réalisées [111]. Les résultats des analyses des dix jeux de données ont été combinés à l'aide de la loi de Rubin [112]. Celle-ci permet de combiner les résultats des jeux de données imputés tout en ajoutant un degré d'incertitude à l'erreur standard vu le remplacement de données manquantes par des données estimées [113].

Issue principale

L'issue principale de cette étude est l'incidence d'ECVM, soit un composite d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire.

Les données du registre d'assurance santé provincial, soit la régie d'assurances maladies du Québec (RAMQ), et les données de congés hospitaliers (MED-ECHO) ont été utilisées pour connaître l'incidence d'ECVM. Ceci a été déterminé de façon prospective à partir de l'inclusion des participants à la base de données jusqu'au 31 mars 2016. Tous les participants ont autorisé l'accès à ces données au moment de leur entrée dans la base de données CARTaGENE. Ces données ont été obtenues avec l'autorisation de la Commission d'accès à l'information du Québec (CAI) et jumelées à la base de données CARTaGENE selon le numéro d'identifiant du participant, détenu par la RAMQ. Les données de la RAMQ et de MED-ECHO comportent trois volets; (1) les informations démographiques des participants, (2) les diagnostics et interventions per hospitalisation basés sur les codes de la CIM-10-CA (Classification internationale des maladies, 10^e édition, Canada) et de l'ICC 2012 (Classification canadienne des interventions) ainsi que (3) la facturation des médecins pour les services rendus en clinique comprenant entre autres les codes diagnostics selon la CIM-09-QC. Ces codes diagnostics ont été validés [114-116] et l'utilisation des données de la RAMQ et de MED-ECHO a déjà été validée pour d'autres diagnostics [117-119]. Le diagnostic d'infarctus du myocarde à partir des données des congés hospitaliers (MED-ECHO) a été validé au Québec [118]. De plus, une base de données similaire à celle de la RAMQ en Saskatchewan, Canada, a été validée pour l'incidence d'infarctus du myocarde [120].

Méthodes d'évaluation de nouveaux biomarqueurs dans la prédiction du risque

Le rôle de la pression artérielle centrale dans la prédiction du risque cardiovasculaire a été évalué et comparé à celui de la pression artérielle brachiale à l'aide : i) de modèles de Cox à risques proportionnels, ii) de comparaison entre les aires sous les courbes ROC (Δ AUC), iii) de l'index de discrimination intégré (IDI) et de l'index de reclassification net (IRN).

Modèles de Cox à risques proportionnels

Le modèle de Cox à risques proportionnels est un modèle qui permet d'exprimer le rapport de risques (*hazard ratio*) de la survenue d'un événement en fonction du temps et des variables explicatives. Le modèle de Cox à risques proportionnels tient compte du temps de survie, du temps de suivi total et des données censurées [111].

Le risque cardiovasculaire attribuable à la pression artérielle systolique brachiale et centrale a été déterminé à l'aide de modèles de Cox à risques proportionnels. Pour les modèles de Cox, le temps « 0 » est le temps d'entrée du sujet dans la base de donnée CARTaGENE. Les déterminants de la pression artérielle et les facteurs associés à l'incidence de maladies cardiovasculaires ont été ajoutés comme covariables. Ces variables sont l'âge, le sexe, la fréquence cardiaque, l'IMC, le tabagisme, le diabète, le DFG_e, le cholestérol total, le cholestérol HDL, la prise d'aspirine et la prise de statine. Les résidus de Martingale ont été vérifiés pour assurer une relation linéaire entre les différentes variables, dont la PA centrale et brachiale, et l'issue principale [111]. Des splines cubiques à trois nœuds ont été ajoutés pour l'IMC et le DFG_e parce que ces variables n'avaient pas une relation linéaire avec l'issue principale [111]. L'utilité de chaque variable dans les modèles a été évaluée à l'aide des coefficients du modèle de Cox et du critère d'information d'Akaike (AIC) [111, 121]. Le critère d'information d'Akaike mesure la qualité de l'ajustement d'un modèle tout en pénalisant pour le nombre de variables dans ce modèle [122]. La calibration des modèles a aussi été vérifiée [111].

Des modèles non imbriqués sont comparés, c'est-à-dire que la pression artérielle systolique centrale est ajoutée à un modèle de base comportant les variables mentionnées précédemment et n'est pas comparée à ce modèle de base (A+B+C versus A+B), mais plutôt à un autre modèle auquel la pression artérielle systolique brachiale est ajoutée (A+B+C versus A+B+D). Ces deux paramètres de pression artérielle ne peuvent être ajoutés au même modèle étant donné une colinéarité entre la pression artérielle systolique centrale et la pression artérielle systolique brachiale [58, 123]. Le critère d'information d'Akaike, permettant de comparer des modèles non imbriqués, a été utilisé pour comparer les deux modèles [111, 122, 124].

L'aire sous la courbe ROC

Une courbe ROC représente la sensibilité en ordonnée en fonction de 1 moins la spécificité sur l'abscisse pour chacune des valeurs possibles d'une variable. Plus les sensibilités et spécificités sont grandes, plus l'aire sous la courbe augmente (Figure 3).

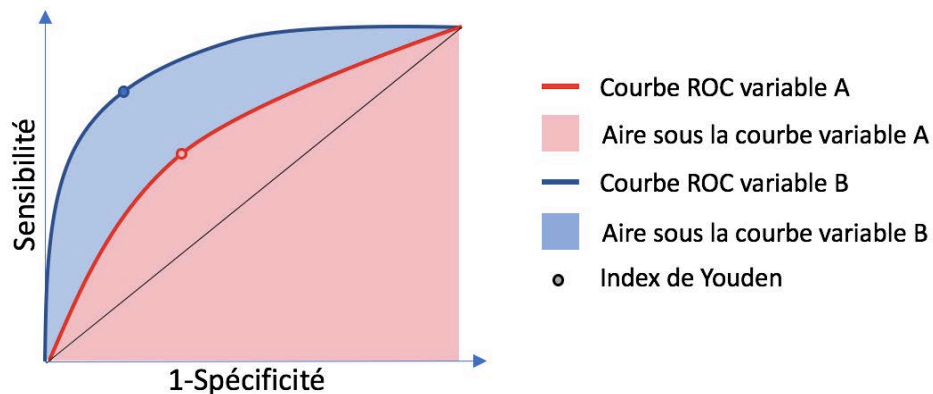


Figure 3.1. Courbes ROC pour deux paramètres fictifs.

L'AUC peut être utilisée comme mesure de la performance prédictive d'un nouveau biomarqueur. L'AUC représente la probabilité que le risque calculé soit plus élevé pour un sujet qui aura un événement que pour un sujet qui n'aura pas d'événement s'ils étaient aléatoirement sélectionnés [125]. Ainsi, la performance prédictive pour l'ajout d'un biomarqueur dans un modèle de risque peut être évaluée en quantifiant le changement de l'AUC avec l'ajout de ce biomarqueur, soit la différence d'AUC (ΔAUC). L'évaluation de l'amélioration de la performance prédictive avec l'ajout d'un biomarqueur en utilisant le ΔAUC comporte toutefois certaines limites. L'amplitude de la différence est fortement dépendante de la performance du modèle de base, par conséquent elle est sous-estimée lorsqu'un modèle de base a déjà une bonne valeur prédictive [126]. Il est donc difficile de déterminer si un nouveau modèle présente un avantage cliniquement significatif par rapport à un ancien modèle en se fiant uniquement sur le ΔAUC . C'est pourquoi d'autres méthodes statistiques sont aussi utilisées.

L'index de reclassification net et l'index de discrimination intégré

L'IRN et l'IDI visent à quantifier le changement dans la prédiction du risque avec l'ajout d'un biomarqueur. Pour chaque individu, le risque prédit avec un modèle de base est comparé au risque prédit avec l'ajout du biomarqueur à ce modèle.

L'« IRN événement » est un index calculé au sein des individus qui auront un événement pendant l'étude. Il représente la différence entre deux proportions, soit la proportion d'individus qui voit son risque augmenté moins la proportion d'individus voit son risque diminué avec l'ajout du biomarqueur. L'« IRN non-événement » est calculé de façon similaire chez les individus qui n'auront pas d'événement (Tableau 1). Avec cette définition, seul le signe de la différence des risques calculés chez chaque individu compte, et non l'ampleur de la différence du risque prédit. L'« IRN total » est l'addition de l'IRN événement et de l'IRN non-événement et peut avoir une valeur minimale de -2 et une valeur maximale de +2. Un IRN >0 dénote une amélioration globale dans la prédiction du risque [127].

Tableau 3.1. Définition de l'IRN total, IRN événement et IRN non-événement.

IRN événement	$P(r\uparrow \text{événement}) - P(r\downarrow \text{événement})$
IRN non-événement	$P(r\downarrow \text{non-événement}) - P(r\uparrow \text{non-événement})$
IRN total	IRN événement + IRN non-événement

P : proportion; r : différence dans la prédiction du risque avec l'ajout du biomarqueur; événement : sujets qui ont eu un événement; non-événement : sujets qui n'ont pas eu d'événement.

Inspiré de Pencina et al. [128]

Depuis l'élaboration de l'IRN en 2008, celui-ci a été critiqué parce qu'il peut surestimer ou sous-estimer l'utilité d'un nouveau biomarqueur. Ceci est surtout le cas lorsqu'un modèle est mal calibré, notamment pour la comparaison de modèles non imbriqués [129, 130]. Tel que mentionné dans la section précédente, la calibration des modèles a été vérifiée pour cette étude.

L'IDI quantifie aussi la capacité d'un nouveau biomarqueur à améliorer la prédiction du risque, mais en quantifiant le changement dans la pente de discrimination d'un modèle avec l'ajout du

nouveau biomarqueur [131]. L'IDI est calculé en comparant la moyenne du risque estimé de la survenue d'un événement au sein d'un échantillon selon l'ancien et le nouveau modèle. Celui-ci est calculé pour les sujets qui auront un événement (IDI événement) et pour les sujets qui n'auront pas d'événement (IDI non-événement) [132]. Il vise à déterminer si un nouveau modèle permet de mieux discriminer entre les sujets qui auront et n'auront pas d'événement. Celui-ci tient compte de l'amplitude de changement du risque prédit, et non seulement de la direction dans laquelle le risque a changé [126]. Il s'agit toutefois d'une mesure ne reflétant que la moyenne des risques estimés pour l'échantillon à l'étude. Il peut donc être grandement affecté par quelques sujets ayant un risque estimé largement différent [111].

Dans le cadre de cette étude, le Δ AUC, l'IRN événement, l'IRN non-événement, l'IRN total, l'IDI événement, l'IDI non-événement et l'IDI total ont été calculés à 65 mois de suivi pour comparer un modèle comportant les variables de base et la pression artérielle systolique brachiale à un modèle comportant les variables de base et la pression artérielle systolique centrale. À noter que le calcul du Δ AUC, de l'IRN et de l'IDI dans cette étude tenait compte de l'utilisation de données de survie [133, 134].

La loi de Rubin a été appliquée pour combiner les Δ AUC, IRN et IDI calculés à partir des dix jeux de données obtenus par imputation multiple [113]. Toutefois, une transformation logarithmique a été nécessaire pour assurer une distribution normale aux IRN. L'inverse de la transformation logarithmique a été appliqué aux résultats combinés pour revenir à des valeurs standards.

Le seuil diagnostique de l'hypertension centrale

Les deux articles présentés dans la revue de la littérature suggèrent différentes approches pour déterminer la valeur seuil du diagnostic de l'hypertension centrale. Notre objectif est de définir ce seuil de pression centrale en fonction de l'incidence d'ECVM et cela sans extrapoler la valeur seuil à partir de la pression artérielle périphérique.

L'index de Youden, évalué à l'aide d'une courbe ROC, représente la valeur avec le maximum de sensibilité et de spécificité (Figure 3) [135]. Dans notre étude, il a été calculé pour la pression artérielle systolique centrale à un temps de suivi de 65 mois et représente notre valeur seuil

pour le diagnostic d'une hypertension centrale. Cette valeur seuil a ensuite été arrondie et validée en la comparant à des valeurs environnantes par bonds de 5 mmHg, de 115 à 135 mmHg, et ce, à l'aide du R^2 de Nagelkerke, de l'AIC et de l'AUC [111, 122]. Le R^2 de Nagelkerke est une mesure de la force de l'association entre la variable dépendante et la variable indépendante. Il exprime la variation de la variable indépendante qui est expliquée par la variable dépendante [111].

Deuxième étude

Cohorte

La base de données CARTaGENE décrite dans la section précédente a été utilisée pour la deuxième étude du mémoire dont les résultats sont présentés au chapitre 5.

Pression artérielle brachiale et centrale

Les pressions artérielles brachiales et centrales ont été mesurées selon les méthodes décrites dans la section précédente.

Le terme « paramètres de pression artérielle » utilisé dans cette section désigne les pressions artérielles systolique, diastolique et pulsatile au niveau central et périphérique.

Devis de l'étude et analyses statistiques

Cette deuxième étude est une étude observationnelle transversale. Les données concernant la prise de statine, le cholestérol LDL, les pressions artérielles et les covariables pertinentes ont été recueillies lors de la cueillette de données de CARTaGENE. Pour diminuer l'hétérogénéité de la cohorte, celle-ci a été divisée en trois groupes de sujets présentant des profils similaires de santé. Le premier groupe était composé de sujets sans indication pour la prescription de statine, le second, de sujets avec indication de prescription d'une statine en prévention primaire, et le troisième, de sujets avec indication de prescription de statine en prévention secondaire, et ce, peu importe s'ils prenaient déjà une statine ou pas. Les indications pour la prise d'une statine ont suivi les lignes directrices de l'*American College of Cardiology* et de l'*American Heart Association* de 2013 [136].

Association entre le cholestérol LDL et les paramètres de pression artérielle

L'association entre le cholestérol LDL et les paramètres de pression a été évaluée au sein des trois groupes selon la prise de statines à domicile à l'aide de régressions linéaires multivariées. Les déterminants de la pression artérielle centrale et les variables associées au cholestérol LDL ou à la prise de statine ont été ajoutés comme covariables dans l'analyse. Ces variables sont : l'âge, le sexe, la fréquence cardiaque, l'IMC, le diabète, la présence d'antécédents

cardiovasculaires, le tabagisme, le DFGe, l'acide urique, et la prise de bêtabloqueurs, iECA, ARA, diurétique, BCC ou aspirine.

Association entre la prise de statines et les paramètres de pression artérielle

L'association entre la prise de statines et les paramètres de pression a ensuite été évaluée à l'aide d'analyses de variance univariée. Les moyennes ajustées des paramètres de pression artérielle ont ensuite été estimées à l'aide de modèles linéaires généraux tenant compte des variables mentionnées. Le groupe de participants qui n'avaient pas d'indication pour la prise de statine n'ont pas été inclus pour cette analyse.

Analyse de médiation

Une analyse de médiation a ensuite été faite au sein du groupe de prévention primaire, et ce, pour comprendre la relation entre la prise de statines, le cholestérol LDL et les paramètres de pression. L'analyse de médiation permet de comprendre l'effet d'une variable médiatrice, ici le cholestérol LDL, sur la relation entre une variable d'exposition (la prise de statines) et l'issue principal (les paramètres de pression artérielle) (Figure 4).

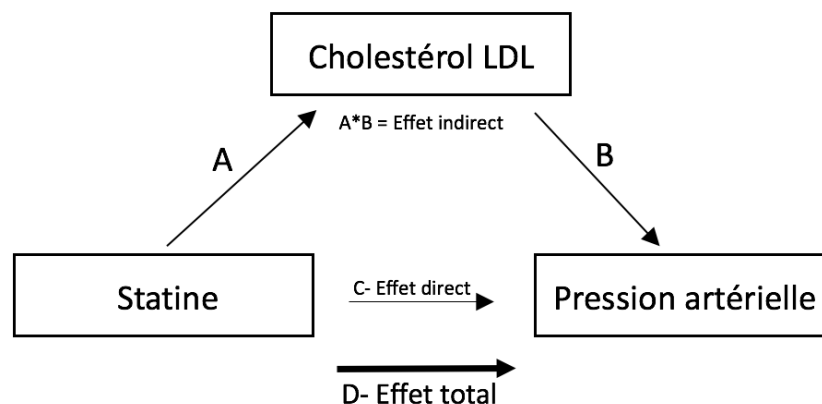


Figure 3.2. Analyse de médiation entre la prise de statine, le cholestérol LDL et la pression artérielle.

L'objectif de l'analyse de médiation est de quantifier l'effet direct et l'effet indirect qui expliquent ensemble l'effet de la prise de statines sur la pression artérielle. La relation entre les statines et le cholestérol LDL (A), le cholestérol LDL et la pression artérielle (B), et les statines et

la pression artérielle (D) a été calculée à l'aide de régressions linéaires. Les pentes A et B représentent ensemble l'effet indirect, alors que la pente D représente l'effet total. Puisque la multiplication de la pente A avec la pente B est égale à la pente D moins la pente C, il est ensuite possible de connaître chaque composante de la Figure 3. Le pourcentage de médiation par le cholestérol LDL est calculé en divisant l'effet indirect par l'effet total observé [137].

Appariement par scores de propension

Il est probable que la prise d'antihypertenseurs est plus fréquente chez les sujets qui prennent une statine. Le type d'antihypertenseur a donc été ajouté comme variable dans les analyses mentionnées ci-haut. Toutefois, étant donné la relation importante entre la prise d'antihypertenseur et la pression artérielle, un appariement par scores de propension a été réalisé afin de valider les résultats obtenus avec l'analyse de médiation. Cette méthode, qui permet de paier des sujets similaires en tout point excepté pour la prise de statines, a été réalisée en s'assurant d'un appariement forcé pour la prise d'antihypertenseurs. L'analyse de médiation a ensuite été répétée. À noter toutefois que l'appariement forcé pour la prise d'antihypertenseurs n'incluait pas d'information concernant le type ou la dose d'antihypertenseurs.

Chapitre 4 – Central Systolic Blood Pressure as a Predictor of Cardiovascular Events: a Prospective Study.

Florence LAMARCHE¹, François MADORE¹ and Rémi GOUPIL¹

Affiliations :

¹ Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Date de soumission prévue: février 2020, journal *Hypertension*

Abstract:

Compared to brachial blood pressure (BP), central BP is considered to provide a better indication of the hemodynamic strain inflicted on target organs. It is unclear, however, if this translates into an improved cardiovascular risk stratification. This study aims to assess which of central or brachial BP is the better predictor of cardiovascular risk. Another aim is to identify a central BP threshold specific to type I calibration devices, as the use of central BP to assess cardiovascular risk is limited by the absence of clear BP thresholds to diagnose central hypertension. This study includes 13,426 participants of CARTaGENE population cohort with available central BP (estimated with SphygmoCor Px and type I calibration), follow-up data from an administrative health care database, absence of cardiovascular disease and without antihypertensive medication. The main outcome was major adverse cardiovascular events (MACE): first occurrence of myocardial infarction, stroke, heart failure with hospitalization and CV death. The associations between brachial and central BP and MACE were assessed using Cox proportional hazard models adjusting for confounding covariates. Differences in areas under the curves (Δ AUC), net reclassification indices (NRI) and integrated discrimination indices (IDI) were calculated comparing a central systolic BP (SBP) model to a brachial SBP model. The central SBP threshold was determined using Youden's index and cross-validated. Over a median follow-up of 70 months, there were 617 MACE. The Δ AUC, NRI and IDI were in favor of the central SBP model but not statistically different from the brachial SBP model. Youden's index was maximal at a rounded central BP of 120 mmHg. In conclusion, central SBP appears to be marginally superior to brachial SBP in cardiovascular risk stratification. A central SBP threshold of 120 mmHg was identified as the most appropriate threshold for the diagnosis of central hypertension when assessed with type I calibration.

Introduction:

Central blood pressure (BP) is considered to be more representative of arterial stiffness and of the hemodynamic strain inflicted on target organs than brachial BP given the proximity of the aorta with target organs [1-4]. Multiple studies have identified that central BP parameters have a stronger association with cardiovascular disease when compared to brachial BP parameters, mostly in high-risk cohorts [5-9]. Mitchell et al. studied the role of various hemodynamic parameters as predictors of cardiovascular events in a cohort of 2,232 individuals and found that central BP was not related to cardiovascular events in a model which already included brachial BP [10, 11]. Authors suggest that a larger study may have the power to identify a difference between central BP and brachial BP. Thus, it remains unclear whether central BP is a better predictor of cardiovascular disease than brachial BP, and if it is, whether the improvement in risk prediction is significant enough to merit its routine assessment for the general population.

There is clear evidence that central and brachial BP do not always correlate [12]. Studies have also shown that central BP may be useful in guiding hypertensive treatment [13]. As non-invasive devices measuring central BP become routinely available, the use of central BP to assess cardiovascular risk is limited by the absence of clear threshold values to guide clinicians in their diagnosis of central hypertension. Several studies have attempted to identify this threshold and have obtained different results [7, 8, 14].

Furthermore, when central SBP is measured non-invasively, calibration on the brachial systolic and diastolic pressures (type I calibration) or the mean and diastolic pressures (type II calibration) is necessary. Studies have shown the types of calibration may be associated with significant differences in reported BP values [15-17]. Type I calibration devices yield a central SBP which is about 10-15 mmHg lower than when measured with type II calibration devices [18]. Given these differences, we believe that thresholds to diagnose central hypertension should be specific to the type of calibration used.

The primary goal of this study was to assess the predictive power of central BP compared to brachial BP in cardiovascular risk prediction. The secondary goal of this study was to determine a central BP threshold to diagnose central hypertension specific to type I calibration devices.

Methods:

Study population:

The CARTaGENE database is a population-based survey of 20,004 randomly selected individuals throughout the province of Quebec (Canada) between the ages of 40-69 years and residing in major urban regions. The purpose of this database is to enable the study of chronic diseases and their determinants. Details regarding the selection process and data acquisition are available elsewhere [19, 20]. Health and nutrition questionnaires, medication lists as well as physical measurements were collected for each participant with the assistance of a nurse to ensure maximal accuracy. Blood and urine samples were collected. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation [21]. Diabetes was diagnosed when any of the following were present: a glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 6.5\%$, a fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L, a non-fasting glucose ≥ 11.1 mmol/L or use of hypoglycemic medication [22]. Prior cardiovascular disease was determined by participant self-reporting a past history of myocardial infarct, angina, stroke, transient ischemic attack or heart failure. For the purpose of this study, participants taking anti-hypertensive medication, with prior cardiovascular disease, missing brachial or central BP readings, or missing follow-up data were excluded (Figure 1). Consent was obtained from all participants. This study adhered to the declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Review Board.

Blood pressure measurements:

All BP measurements were acquired at the enrollment visit. Brachial BP was measured in a seated position, after 10 minutes rest, in a quiet room with the automated blood pressure monitor Omron 907L (Omron, Lake Forest, IL). Three measures were acquired at intervals of two minutes and averaged. The central BP was measured using radial applanation tonometry using

the SphygmoCor Px device (AtCor Medical, Lisle, Illinois, USA). Two measurements were taken and averaged. The central systolic (SBP) and diastolic (DBP) BPs were derived from pulse wave analysis with a generalized transfer function, calibrated to the brachial SBP and DBP (type I calibration).

Outcomes:

Major adverse cardiovascular events (MACE) were defined as a composite of a first occurrence of ischemic or hemorrhagic stroke, fatal or nonfatal myocardial infarction, heart failure and cardiovascular death. The incidence of MACE was determined using prospective data obtained from a governmental administrative database, the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ), and was available from enrollment (August 2009 to October 2010) to March 31st 2016. This database has previously been validated in prospective studies [23-25]. The RAMQ administrative database compiles diagnostic codes and procedure codes for both clinic and hospital visits, and causes of death using the International Classification of Diseases classification, 10th Revision, a classification which has also previously been validated [26-28].

Statistical analyses:

Analyses were performed using IBM SPSS Statistics software, version 25 (IBM Corp., Armonk, NY) and R version 3.6.1. All p-values <0.05 were considered significant. Data with normal distribution are presented as mean +/- standard deviation and compared with Student's t-tests, while non-normally distributed data are expressed as median with interquartile range (IQR). Categorical data were compared with Pearson's Chi-Square tests. Multiple imputations to account for missing data was performed with the R package Amelia [29]. Ten copies of the filled-in data set were obtained. Each dataset was analyzed separately and results were pooled together with Rubin's rule [30, 31].

Cox proportional hazard models:

Cox proportional hazard models were constructed (R package RMS, v5.1-4, F. Harrell, 2019) with the following covariates: age, sex, body mass index (BMI), smoking status, diabetes, total

cholesterol, HDL cholesterol, eGFR, heart rate, statin and aspirin use. The “central SBP model” included these variables and central SBP while the “brachial SBP model” included these variables and brachial SBP. Restricted cubic splines to account for nonlinear associations for BMI and eGFR, determined by plotting Martingale’s residuals for all variables, were performed using 3 knots. The selection of covariates and number of knots was based on the p-value of the coefficients in the Cox regression models (p-value ≤ 0.20 considered noteworthy) and the Akaike Information Criterion (AIC). Schoenfeld residuals were used to verify the proportional hazards assumption. Calibration of the Cox models was verified [32]. Hazard ratios with 95% confidence intervals (CI) were calculated for a 10 mmHg increase in central SBP and brachial SBP.

Discrimination and reclassification:

As the inclusion of brachial and central SBP in the same model is not possible given their high level of collinearity, non-nested models were used to compare central and brachial SBP [33, 34]. NRI and IDI for the event group, the non-event group and the total cohort were calculated comparing the brachial SBP model to the central SBP model with a 95% CI obtained with bootstrapping (R packages NRIncens, E. Inoue, v1.6, 2018 and R package SurvIDINRI, H. Uno, v1.1-1, 2013). Brachial SBP and central SBP were also indirectly compared using nested models, with brachial SBP or central SBP added to a baseline model which consisted of the covariates previously listed. ROC curves for the central SBP and brachial SBP models were also constructed and the Δ AUC was calculated taking into account the survival data (R package riskRegression, T.A. Gerds, v. 2019.11.03) [35].

Central hypertension threshold:

To identify the threshold for the diagnosis of central hypertension, the ROC curve for central SBP was constructed and the corresponding central SBP with maximal sensitivity and sensibility was calculated (Youden’s index). This index was then rounded and compared to other plausible central thresholds between 115 and 135 mmHg by integrating these as dichotomous variables in individual Cox models. AIC were calculated for each model. Ten-fold cross-validation was performed and optimism-corrected Nagelkerke’s R^2 values reported. ROC curves for each

dichotomous threshold were created, ten-fold cross-validation was performed and the AUC was calculated.

Results:

Of the 20,004 CARTaGENE participants, 13,426 were included in the study (Figure 1). Baseline participant's characteristics according to incidence of MACE are available in Table 1. There were a total of 617 events for a median follow-up of 70 months (IQR 65-75). The MACE events comprised 10 cardiovascular deaths, 305 myocardial infarctions, 180 heart failures and 139 strokes (with 17 individuals having concurrent diagnoses). There were significant differences in BP between participants with and without incidence of MACE, for both central SBP (112.6 ± 14.5 vs. 117.9 ± 16.6 mmHg, p -value <0.001) and brachial SBP (122.4 ± 15.2 vs 128.0 ± 17.3 mmHg, p -value <0.001). Most baseline parameters were also significantly different between groups.

The Cox proportional hazard models showed that both brachial and central SBP are significantly associated with cardiovascular events (Table 2). The hazard ratio was of 1.13 (95% CI, 1.07 – 1.20) for central SBP and 1.12 (95% CI, 1.06 – 1.18) for brachial SBP for a 10 mmHg increase in BP (Table 2). AIC was 2.94 points lower for the central SBP model, indicative of a better fit.

The central SBP model yielded a marginally higher AUC than the brachial SBP model, but the difference was not significant (0.693 and 0.692 respectively, with a Δ AUC of 0.001 (95% CI, -0.0001 – 0.004)) (Table 3). Both the total NRI and total IDI had a marginal tendency towards a higher predictive value for the central SBP model (0.07 (95% CI, -0.06 – 0.21) and 0.0001 (95% CI, -0.0004 – 0.006) respectively) but which was not significant. Only the NRI events was significantly higher for the central SBP model, with an index of 0.08 (95% CI, 0.01 – 0.16), but which is likely not clinically significant. Comparing central SBP and brachial SBP using nested models yielded similar results (Supplementary Table 1).

The central threshold identified with the Youden's index was of 118.5 mmHg. This value was rounded to 120 mmHg and compared to other neighboring plausible thresholds (Table 4). It yielded the lowest AIC (11494.19 versus 11502.83 for a threshold of 125 mmHg), the highest Nagelkerke's R^2 value (0.044 versus 0.042 for other neighboring thresholds) and greatest AUC

(56.4 versus 56.2 for a threshold of 115 mmHg), indicative of the threshold with the best sensitivity and specificity with regard to incidence of MACE.

Discussion:

This study was conducted amongst 13, 426 individuals randomly selected from the general population. The objectives were to assess whether central SBP is a better predictor of cardiovascular events than brachial SBP, and to determine a central hypertension threshold. Overall, the results suggest that central SBP is marginally superior to brachial SBP as a predictor of cardiovascular risk. The difference was overall not statistically significant other than the NRI event with an index of 0.08. This is considered a “weak” improvement by Pencina et al. and is likely not clinically significant [36]. A SBP threshold of 120 mmHg was identified to diagnose central hypertension when central SBP is assessed with type I calibration devices.

Cuff brachial BP has been used to diagnose hypertension for many decades and despite being one of the most important clinical measurements, inaccuracies with cuff BP measurement remain [37]. Proper assessment of brachial BP is essential given a linear increase in cardiovascular risk starting at a brachial BP of 115/75 mmHg [38]. White-coat hypertension, masked hypertension and pseudohypertension are linked to inadequate assessment of cardiovascular risk and management of hypertension if unrecognized [39-42]. Numerous environmental and individual factors can also bias brachial BP measurement [37]. Even in optimal conditions, cuff brachial BP measurement underestimates the intra-arterial brachial SBP and overestimates the intra-arterial brachial DBP [43]. In a recent meta-analysis, the underestimation of brachial SBP was often greater than 10 mmHg and most important for individuals with prehypertension (120-140/80-90 mmHg) and stage 1 hypertension (140-160/90-100 mmHg) with respectively only 50% and 60% concordant BP measurements [43]. As hypertension is the most important modifiable risk factor for the development of cardiovascular disease, proper assessment of BP is crucial [44].

Central BP may be a better surrogate of the hemodynamic stress on target organs. It appears to be superior to brachial BP for its association with end organ damage and cardiovascular events in several studies [1, 3, 5-9, 45]. It may also be more useful to optimize antihypertensive

management [13]. In other studies, however, the association of central BP and brachial BP with cardiovascular events was not significantly different [10, 11, 46, 47]. Given the burden of cardiovascular diseases worldwide and the societal cost of hypertension, there is a pressing need for more studies comparing brachial to central BP [48, 49].

The most comprehensive study assessing the association between central and brachial BP with cardiovascular events is from the Framingham Heart Study, which included 2,183 participants and failed to show an association between central BP and cardiovascular events when brachial SBP was already included in a Cox model [10]. Given the high degree of correlation between central and brachial SBP, it was suggested that an improvement with central SBP may only be identified in a study with more power [50]. Furthermore, 32% of participants were taking antihypertensive medications. As antihypertensive class was not known and each class has a different impact on brachial and central SBP, it is unclear how this important bias affected the results [51]. For these reasons, the present study provides an unique opportunity to clarify the role of central SBP versus brachial SBP in cardiovascular risk prediction.

The results of the present study are in agreement with a meta-analysis of four studies which compared risk estimates for central SBP and brachial SBP and found no statistical difference, as well as with the conclusions from the study by Mitchell and al. [5, 10]. Other studies did show central SBP to have a stronger association with the incidence of cardiovascular events or mortality than brachial SBP [3, 6-9, 45]. The similarity of the cohort with the general population contrasts with many studies conducted in cohorts who had a high burden of cardiovascular risk factors [7, 9, 45, 46, 52]. Several studies also included individuals taking anti-hypertensive medications which may impact the results [6, 7, 9, 10, 51]. Finally, other methods to estimate central SBP were often employed [3, 7-9, 45].

One must take notice of the use of type I calibration in this study. As previously described, type II calibration is superior to type I calibration as it gives a more accurate estimation of intra-aortic BP, is not as correlated to brachial BP and is more closely associated with end-organ damage [16-18, 53-56]. Type II calibration is hence thought more likely to have an added prognostic value. Thus, the inferiority of type I calibration must be taken into consideration when

interpreting the literature and the results of this study. Better non-invasive assessment of central BP may lead to different conclusions.

Despite being inferior to type II calibration, many major studies on central SBP employed devices with type I calibration [1, 6, 11-13]. For example, the SphygmoCor device was the most common method to assess central BP in a recent meta-analysis of 39 studies [1]. As type I calibration has been used in most of the literature on central BP and is still routinely employed, establishing a central hypertension SBP threshold specific for type I calibration devices remains relevant. The threshold identified in this study, a central SBP of 120 mmHg, is lower than the threshold of 130 mmHg identified by Cheng et al. [8]. Of note, in the study by Cheng et al., the calibration method differed between the derivation cohort (type II calibration) and the validation cohort (type I calibration) [57]. The 10-15 mmHg difference between central SBP estimated with type I versus type II calibration may explain the difference between the thresholds identified in this study and Cheng et al.'s study [18]. This also supports the belief that thresholds specific to the type of calibration should be used and that the method used to assess central BP is of paramount importance.

Strengths

The strengths of this study include the high number of events while using the most fitting definition of MACE for the objectives of this study [58]. The similarity of the cohort in this study with the general population and exclusion of subjects with antihypertensive medication enhances the external validation of the findings of this study [19]. To our knowledge, this is the largest study attempting to identify a difference between central and brachial SBP in the prediction of cardiovascular events and identifying a calibration-specific threshold for central hypertension.

Limitations

Some limitations of this study need to be addressed. As aforementioned, these results do not exclude that central BP may be superior in risk prediction when assessed with other methods of calibration. A selection bias is possible as individuals in the database were selected on a volunteer basis. Also, prior cardiovascular disease was self-reported by the participants which

may lead to an information bias. The validation of the SBP threshold for the diagnosis of central hypertension was performed in the same cohort with 10-fold cross-validation. Validation of this threshold in another cohort from the general population will be needed. Finally, the database included individuals of 40 to 69 years old. Guidelines recommend evaluating cardiovascular risk in this specific age group as they are the most likely to benefit from interventions [59]. Nevertheless, these results may not be applicable to other age groups.

Conclusion:

This prospective observational cohort study confirms that central SBP is highly predictive of incident cardiovascular disease. Central SBP estimated with a Type I calibration device and a generalized transfer function (SphygmoCor device) marginally improved cardiovascular risk prediction when compared with brachial SBP. A central SBP of 120 mmHg was also identified as the most appropriate threshold for the diagnosis of central hypertension with type I calibration devices. These results are of particular interest given the absence of clear thresholds to diagnose central hypertension and with remaining uncertainty surrounding the benefits of central BP measurement. Future studies are required to examine the predictive value of central SBP estimated with the more precise type II calibration and for external validation of the threshold identified in this study.

Source(s) of Funding:

None.

Conflict of Interest/Disclosure:

There are no conflict of interest or disclosure.

References:

1. Kollias, A., et al., *Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis*. Hypertension, 2016. **67**(1): p. 183-90.
2. Weber, T., et al., *Relationship Between 24-Hour Ambulatory Central Systolic Blood Pressure and Left Ventricular Mass*. Hypertension, 2017. **70**(6): p. 1157-1164.
3. Wang, K.L., et al., *Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality?* J Hypertens, 2009. **27**(3): p. 461-7.
4. McEniery, C.M., et al., *Central blood pressure: current evidence and clinical importance*. European Heart Journal, 2014. **35**(26): p. 1719-1725.
5. Vlachopoulos, C., et al., *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis*. Eur Heart J, 2010. **31**(15): p. 1865-71.
6. Williams, B., et al., *Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study*. Circulation, 2006. **113**(9): p. 1213-25.
7. Eguchi, K., et al., *High central blood pressure is associated with incident cardiovascular events in treated hypertensives: the ABC-J II Study*. Hypertens Res, 2018. **41**(11): p. 947-956.
8. Cheng, H.M., et al., *Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(19): p. 1780-7.
9. Roman, M.J., et al., *Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 197-203.
10. Mitchell, G.F., et al., *Transfer function-derived central pressure and cardiovascular disease events: the Framingham Heart Study*. J Hypertens, 2016. **34**(8): p. 1528-34.

11. Mitchell, G.F., et al., *Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2010. **121**(4): p. 505-11.
12. McEniery, C.M., et al., *Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II*. *Hypertension*, 2008. **51**(6): p. 1476-82.
13. Sharman, J.E., et al., *Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study*. *Hypertension*, 2013. **62**(6): p. 1138-45.
14. Herbert, A., et al., *Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors*. *European Heart Journal*, 2014. **35**(44): p. 3122-3133.
15. Cheng, H.M., et al., *Measurement accuracy of non-invasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: a systematic review and meta-analysis*. *Int J Cardiol*, 2013. **167**(5): p. 1867-76.
16. Picone, D.S., et al., *Intra-arterial analysis of the best calibration methods to estimate aortic blood pressure*. *J Hypertens*, 2019. **37**(2): p. 307-315.
17. Papaioannou, T.G., et al., *Accuracy of commercial devices and methods for noninvasive estimation of aortic systolic blood pressure a systematic review and meta-analysis of invasive validation studies*. *J Hypertens*, 2016. **34**(7): p. 1237-48.
18. Wassertheurer, S., et al., *Aortic systolic pressure derived with different calibration methods: associations to brachial systolic pressure in the general population*. *Blood Press Monit*, 2018. **23**(3): p. 134-140.
19. Awadalla, P., et al., *Cohort profile of the CARTaGENE study: Quebec's population-based biobank for public health and personalized genomics*. *Int J Epidemiol*, 2013. **42**(5): p. 1285-99.
20. Lamarche, F., et al., *Central and Brachial Blood Pressures, Statins, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol*. *Hypertension*, 2018. **71**(3): p. 415-421.

21. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Annals of internal medicine, 2009. **150**(9): p. 604-612.
22. *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*. Can J Diabetes, 2018. **43**: p. S1-S325.
23. Tagalakis, V. and S.R. Kahn, *Determining the test characteristics of claims-based diagnostic codes for the diagnosis of venous thromboembolism in a medical service claims database*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2011. **20**(3): p. 304-307.
24. Levy, A.R., et al., *Coding accuracy of hospital discharge data for elderly survivors of myocardial infarction*. Can J Cardiol, 1999. **15**(11): p. 1277-82.
25. Berard, A. and A. Lacasse, *Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database*. Can J Clin Pharmacol, 2009. **16**(2): p. e360-9.
26. McCormick, N., et al., *Validity of Diagnostic Codes for Acute Stroke in Administrative Databases: A Systematic Review*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0135834.
27. McCormick, N., et al., *Validity of myocardial infarction diagnoses in administrative databases: a systematic review*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e92286.
28. McCormick, N., et al., *Validity of heart failure diagnoses in administrative databases: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(8): p. e104519.
29. Honaker, J., G. King, and M. Blackwell, *Amelia II: A program for missing data*. Journal of Statistical Software, 2011. **45**(7): p. 1-47.
30. Rubin, D.B., *Multiple Imputation for Nonresponse in Survey*. 1987: John Wiley & Sons.
31. Marshall, A., et al., *Combining estimates of interest in prognostic modelling studies after multiple imputation: current practice and guidelines*. BMC Medical Research Methodology, 2009. **9**(1): p. 57.
32. Harrell, F.E., *Regression Modeling Strategies*. 2nd ed. 2015, London: Springer.

33. Thomas, L.E., et al., *Application of net reclassification index to non-nested and point-based risk prediction models: a review*. European Heart Journal, 2018. **40**(23): p. 1880-1887.
34. Demler, O.V., et al., *Asymptotic distribution of Δ AUC, NRIs, and IDI based on theory of U-statistics*. Statistics in medicine, 2017. **36**(21): p. 3334-3360.
35. Blanche, P., et al., *Quantifying and comparing dynamic predictive accuracy of joint models for longitudinal marker and time-to-event in presence of censoring and competing risks*. Biometrics, 2015. **71**(1): p. 102-113.
36. Pencina, M.J., et al., *Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models*. Am J Epidemiol, 2012. **176**(6): p. 473-81.
37. Pickering, T.G., et al., *Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research*. Hypertension, 2005. **45**(1): p. 142-61.
38. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. The Lancet, 2002. **360**(9349): p. 1903-1913.
39. Huang, Y., et al., *White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality*. J Hypertens, 2017. **35**(4): p. 677-688.
40. Ohkubo, T., et al., *Prognosis of "Masked" Hypertension and "White-Coat" Hypertension Detected by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(3): p. 508.
41. Tientcheu, D., et al., *Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2015. **66**(20): p. 2159.

42. Dai, X., H. Wang, and N. Fang, *Prevalence and clinical characteristics of pseudohypertension in elderly patients prepared for coronary artery angiography*. *Medicine*, 2017. **96**(48): p. e8386-e8386.
43. Picone, D.S., et al., *Accuracy of Cuff-Measured Blood Pressure: Systematic Reviews and Meta-Analyses*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017. **70**(5): p. 572-586.
44. *Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. *Lancet*, 2018. **392**(10159): p. 1923-1994.
45. Pini, R., et al., *Central But Not Brachial Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in an Unselected Geriatric Population: The ICARe Dicomano Study*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008. **51**(25): p. 2432-2439.
46. Dart, A.M., et al., *Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives*. *Hypertension*, 2006. **47**(4): p. 785-90.
47. Vlachopoulos, C., *Combination therapy in hypertension: From effect on arterial stiffness and central haemodynamics to cardiovascular benefits*. *Artery Research*, 2016. **14**: p. 27-35.
48. Gaziano, T.A., et al., *The global cost of nonoptimal blood pressure*. *J Hypertens*, 2009. **27**(7): p. 1472-7.
49. Mendis, S., S. Davis, and B. Norrving, *Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease*. *Stroke*, 2015. **46**(5): p. e121-2.
50. Laurent, S., J. Sharman, and P. Boutouyrie, *Central versus peripheral blood pressure: finding a solution*. *J Hypertens*, 2016. **34**(8): p. 1497-9.
51. McGaughey, T.J., E.A. Fletcher, and S.A. Shah, *Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis*. *American journal of hypertension*, 2016. **29**(4): p. 448-457.

52. Safar, M.E., et al., *Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease*. Hypertension, 2002. **39**(3): p. 735-8.
53. Negishi, K., et al., *Importance of Calibration Method in Central Blood Pressure for Cardiac Structural Abnormalities*. Am J Hypertens, 2016. **29**(9): p. 1070-6.
54. Nakagomi, A., et al., *Crucial Effect of Calibration Methods on the Association Between Central Pulsatile Indices and Coronary Atherosclerosis*. Am J Hypertens, 2017. **30**(1): p. 24-27.
55. Wassertheurer, S. and M. Baumann, *Assessment of systolic aortic pressure and its association to all cause mortality critically depends on waveform calibration*. J Hypertens, 2015. **33**(9): p. 1884-8; discussion 1889.
56. Rezai, M.-R., et al., *Calibration mode influences central blood pressure differences between SphygmoCor and two newer devices, the Arteriograph and Omron HEM-9000*. Hypertension Research, 2011. **34**(9): p. 1046-1051.
57. Weber, T., et al., *Reference Values for Central Blood Pressure*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **63**(21): p. 2299.
58. Hupfeld, C. and S. Mudaliar, *Navigating the “MACE” in Cardiovascular Outcomes Trials and decoding the relevance of Atherosclerotic Cardiovascular Disease benefits versus Heart Failure benefits*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2019. **21**(8): p. 1780-1789.
59. Arnett Donna, K., et al., *2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2019. **140**(11): p. e596-e646.

Tables:

Table 4.1. Demographic and clinical characteristics of the cohort

Characteristics	No MACE (n=12,809)	MACE (n=617)	p-value
Age (years)	52 (47-58)	56 (50-63)	<0.001
Male sex	46%	57%	<0.001
BMI (kg/m ²)	27 ± 5	28 ± 5	0.024
Diabetes	4%	8%	<0.001
Smoking (active)	19%	28%	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	89 ± 14	86 ± 15	0.004
Total cholesterol (mmol/L)	5.14 ± 1.02	4.79 ± 1.16	<0.001
HDL cholesterol (mmol/L)	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.4	0.07
Aspirin	5%	12%	<0.001
Statin	10%	14%	<0.001
Brachial SBP (mmHg)	122 ± 15	128 ± 17	<0.001
Brachial DBP (mmHg)	73 ± 10	75 ± 11	0.013
Brachial PP (mmHg)	49 ± 10	53 ± 12	<0.001
Heart rate (bpm)	68 ± 11	70 ± 12	<0.001
Central SBP (mmHg)	113 ± 14	118 ± 17	<0.001
Central DBP (mmHg)	75 ± 10	77 ± 11	0.008
Central PP (mmHg)	38 ± 9	41 ± 11	<0.001

Values expressed as median (25th-75th percentile) or mean ± standard deviation as appropriate. P-value is for the comparison between participants with MACE and without MACE within the cohort. MACE, major adverse cardiovascular event; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL, high density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; PP, pulse pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Table 4.2. Multivariate Cox regression analyses for the association of BP parameters and incidence of MACE

	Hazard ratio [*]	95% CI	p-value	AIC [‡]
Brachial SBP model [†]	1.115	1.059-1.176	<0.001	11264.39
Central SBP model [†]	1.129	1.070-1.191	<0.001	11261.45

^{*}For a 10 mmHg increase in BP parameter. [†]Adjusted for age, sex, BMI, presence of diabetes, smoking status, HDL cholesterol, total cholesterol, eGFR, aspirin and statin use. [‡]AIC, Akaike's information criteria, with the lower value representing the best fit. SBP, systolic blood pressure; CI, confidence interval.

Table 4.3. Comparison of the brachial SBP and central SBP models as predictors of MACE according to the Δ AUC, NRI and IDI.

Models	ROC curve (95%CI)			Reclassification (95% CI)			Discrimination (95% CI)		
	AUC 1 [†]	AUC 2 [†]	Δ AUC	Total NRI	NRI events	NRI non-events	Total IDI	IDI events	IDI non-events
Brachial Model vs Central Model*	0.692	0.693	0.001 (-0.0001, 0.004)	0.07 (-0.06, 0.21)	0.08 (0.01, 0.16)	-0.02 (-0.12, 0.10)	0.0001 (-0.0004, 0.0006)	0.00008 (-0.00040, 0.00055)	0.000009 (-0.000041, 0.000024)

*Brachial Model includes brachial SBP and covariates, Central Model includes central SBP and covariates, covariates: age, sex, BMI, presence of diabetes, smoking status, HDL cholesterol, total cholesterol, eGFR, aspirin and statin use. [†]AUC 1 represents AUC for Brachial Model, AUC 2 represents AUC for Central Model. Abbreviations: ROC, receiver operating characteristic; AUC, area under the curve; Δ AUC, difference in area under the curve, CI, confidence interval; NRI, net reclassification index; IDI, integrated discrimination index; SBP, systolic blood pressure.

Table 4.4. Measures of goodness-of-fit and area under the curve with 10-fold cross-validation to validate the threshold of 120 mmHg for the diagnosis of central hypertension.

Cut-off (mmHg)	AIC [*]	Nagelkerke's R ²	AUC
110	11511.54	0.042	55.6
115	11505.16	0.041	56.2
120	11494.19	0.044	56.4
125	11502.83	0.042	55.8
130	11499.62	0.042	54.9
135	11505.57	0.042	53.9

* Calculated without cross-validation. AIC, Akaike's information criteria; AUC, area under the curve.

Figures:

Figure 4.1. Study Inclusions and Exclusions

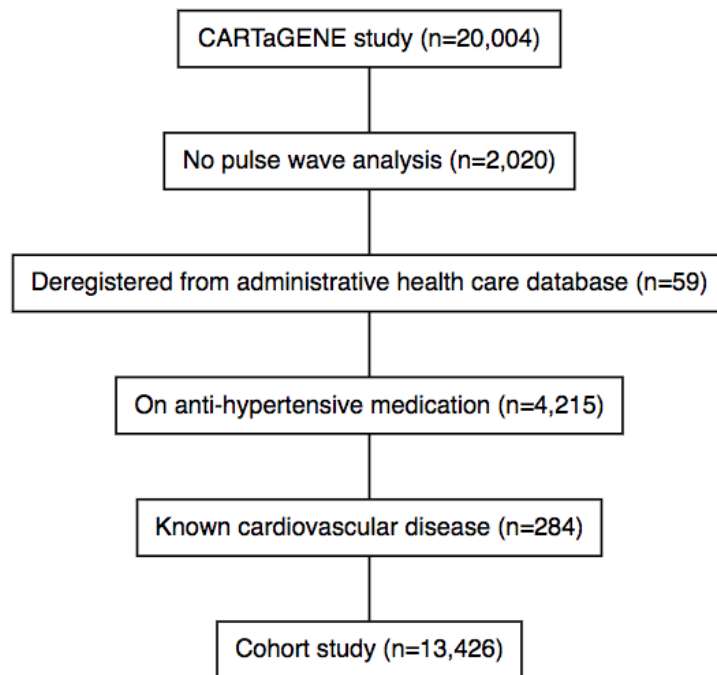
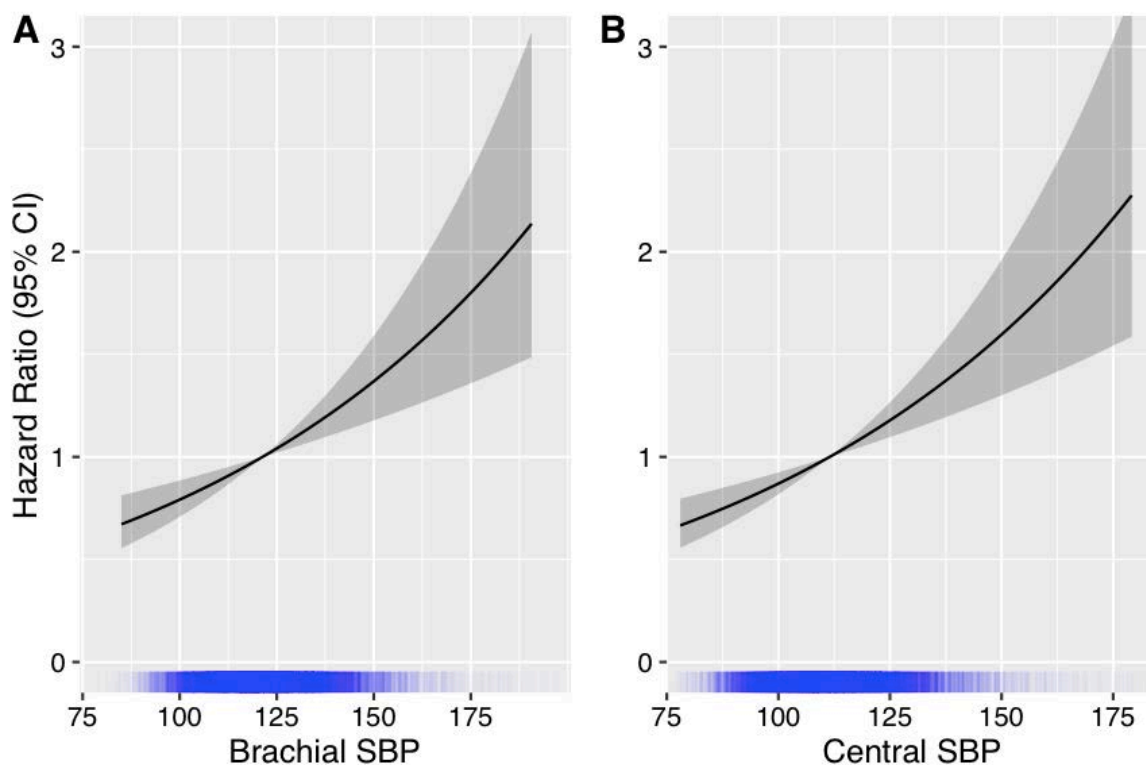


Figure 4.2. Multivariate Cox regression analyses of BP parameters and MACE A) for brachial SBP, B) for central SBP.



In blue; distribution of BP values within the cohort. In gray; 95% confidence intervals. MACE, major adverse cardiovascular event; CI, confidence interval; SBP, systolic blood pressure. Adjusted for age, sex, BMI, presence of diabetes, smoking status, HDL cholesterol, total cholesterol, eGFR, aspirin and statin use.

Supplementary Materials:

Supplementary Table 4.1. Reclassification and discrimination measures for the addition of central SBP and brachial SBP to a baseline model.

Models	Total NRI (95% CI)	NRI events (95% CI)	NRI non-events (95% CI)	Total IDI (95% CI)
Addition of brachial SBP to a baseline model*	0.10 (0.01 – 0.19)	-0.04 (-0.11 – 0.03)	0.14 (0.10 – 0.18)	0.0016 (-0.0005 – 0.0037)
Addition of central SBP to a baseline model*	0.14 (0.06 – 0.23)	-0.01 (-0.07 – 0.06)	0.15 (0.12 – 0.19)	0.0017 (-0.0007 – 0.0040)

*Baseline model includes following covariates: age, sex, BMI, presence of diabetes, smoking status, HDL cholesterol, total cholesterol, eGFR, aspirin and statin use. NRI, net reclassification index; IDI, integrated discrimination index; CI, confidence interval; SBP, systolic blood pressure.

Chapitre 5 - Central and Brachial Blood Pressures, Statins and LDL-cholesterol: A Mediation Analysis

Authors : Florence Lamarche ^a, Mohsen Agharazii ^b, Annie-Claire Nadeau-Fredette ^c, François Madore ^a, Rémi Goupil ^a

Affiliations :

^a Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Canada

^b CHU de Québec, Hôtel-Dieu de Québec, Université Laval, Québec, Canada

^c Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, Montréal, Canada

Citation: Lamarche F, Agharazii M, Nadeau-Fredette A-C, Madore F, Goupil R. Central and Brachial Blood Pressures, Statins, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol. Hypertension. 2018;71(3):415-21.

Abstract

Central blood pressure may be a better predictor of cardiovascular disease than brachial pressure. While statins reduce brachial pressure, their impact on central pressure remains unknown. Furthermore, whether this effect is mediated through a decrease in LDL-cholesterol is unknown. This study aims to characterize the association of statins and LDL-cholesterol with central and brachial blood pressures, and to quantify their respective effects.

Of the 20,004 CARTaGENE participants, 16,507 had available central blood pressure, LDL-cholesterol and Framingham risk score. Multivariate analyses were used to evaluate the association between central pressure and LDL-cholesterol in subjects with or without statins. The impact of LDL-cholesterol on the association between statin and pressure parameters was determined through mediation analyses.

LDL-cholesterol was positively associated with systolic and diastolic central pressure in non-users ($\beta=0.077$ and 0.106 ; $p<0.001$), in participants with statins for primary ($\beta=0.086$ and 0.114 ; $p<0.001$) and secondary prevention ($\beta=0.120$ and 0.194 ; $p<0.003$). Statins as primary prevention were associated with lower central systolic, diastolic and pulse pressure (-3.0 , -1.6 and -1.3 mmHg, $p<0.001$). Mediation analyses showed LDL-cholesterol reduction contributed to 15% of central systolic and 44% of central diastolic pressure changes associated with statins, and attenuated 22% of the effects on central pulse pressure. Similar results were found with brachial pressure components.

In conclusion, reduction of LDL-cholesterol was associated with only a fraction of the lower blood pressures in statin user, and appeared to be mostly associated with improvement of steady (diastolic) pressure, while non-LDL-cholesterol mediated pathways were mostly associated with changes in pulsatile pressure components.

Keywords

Blood pressure; statins; LDL-cholesterol; central blood pressure; pulse pressure

Introduction

Through its lipid-lowering effect, statin therapy is indicated in individuals at risk of cardiovascular disease, both as primary and secondary prevention ¹. Previous studies have shown a linear relationship between reduction in serum LDL-cholesterol (LDL-c) and cardiovascular mortality ². However, whether mechanisms other than lipid improvement play a role in the reduction of cardiovascular mortality associated with statin use is still an ongoing discussion ³⁻⁵.

While clinical studies looking into the effects of statin use on brachial blood pressure (BP) have yielded conflicting results, two meta-analyses have shown that statin use lowers systolic BP by approximately 2-2.5 mmHg ^{6, 7}. Some studies suggest that central BP may potentially be a better predictor of cardiovascular burden than brachial BP ^{8, 9}. Yet, few studies have looked at the impact of statins on central BP, with inconsistent results ¹⁰⁻¹³. Anti-hypertensive drugs vary in their ability to decrease cardiovascular events despite similar reduction of brachial BP, which may partly be explained by a greater reduction of central BP by certain drug classes ^{9, 14, 15}. For example, renin-angiotensin system inhibitors and calcium channel blockers produce greater reductions of central BP than beta-blockers, for a similar effect on peripheral BP. Whether statins preferentially reduce central or brachial BP remains to be determined. Furthermore, different mechanisms have been suggested to explain the BP reduction with statins, and it is yet to be determined to what extent it is mediated by the concomitant improvement of LDL-c.

The objectives of this study were to investigate the association of statin therapy and LDL-c with brachial and central BP parameters using data from a large populational study, and to quantify the magnitude of the BP-lowering effects of statins attributable to change in serum LDL-c.

Materials and methods

Study design and population

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The CARTaGENE cohort randomly recruited 20,004 individuals of 40-70 years old between July 2009 and October 2010 in major urban regions of the Canadian province of Quebec, with the goal of investigating social, environmental and medical determinants of chronic diseases. The survey included health and lifestyle questionnaires, medication lists, brachial BP measurements, central pulse wave analyses and analysis of blood and urine samples. A detailed description of the method for the selection process, data collection and sampling results of the CARTaGENE cohort are published elsewhere ¹⁵⁻¹⁷. All participants provided signed informed consent and the study adhered to the Declaration of Helsinki. This study has been approved by all appropriate Ethics Committees.

Cardiovascular disease (previous myocardial infarct, angina, stroke or transient ischemic attack) and smoking status were self-reported. Participants provided their list of medications, which was verified for accuracy and compliance by the nurse performing the questionnaires. Presence of diabetes was defined as: glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 6.5\%$ and/or fasting glucose ≥ 7 mmol/L and/or non-fasting glucose ≥ 11.1 mmol/L and/or use of a hypoglycemic agent ¹⁸. Glomerular filtration rate (eGFR) was estimated from IDMS-calibrated serum creatinine using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation ¹⁹. For the purposes of this study, participants with missing central BP measurements, serum lipid levels or 10-year Framingham risk score ²⁰ were excluded. To minimise the heterogeneity of the study population, participants were separated according to statin indication, with primary and secondary prevention treatment defined as per ACC/AHA guidelines ¹. Primary prevention included 1) participants with a serum LDL-c level ≥ 4.91 mmol/L and/or 2) diabetic participants between 40 and 70 years of age with a serum LDL-c between 1.81 and 4.90 mmol/L and/or 3) non-diabetic participants between 40 and 70 years of age with a serum LDL-c between 1.81 and 4.90 mmol/L and a 10-year Framingham risk score $\geq 7.5\%$. The secondary prevention subgroup included participants with history of clinical cardiovascular disease (acute coronary syndromes,

myocardial infarct, stable or unstable angina, arterial or coronary revascularization, stroke or transient ischemic attack, peripheral arterial disease of likely atherosclerotic origin). See Online Supplement for description of pulse wave analysis and BP measurements.

Statistical analyses

To assess the association between serum LDL-c levels and BP parameters (brachial and central systolic, diastolic and pulse pressures), multivariate linear regression analyses were performed. Covariates that are known or suspected to have an impact on the outcome or the exposure were included in the multivariate regression analyses: age, sex, body mass index, presence of diabetes, past history of cardiovascular disease, active smoking status, heart rate, eGFR, serum uric acid levels and use of beta blockers, calcium channel blockers, diuretics, renin-angiotensin system blockers and aspirin. To reduce the confounding impact of LDL-c reduction with statin use, analyses were performed in subgroups defined according to statin treatment allocation: 1) No statins; 2) Statin used as primary prevention of cardiovascular disease; 3) Statin used as secondary prevention of cardiovascular disease.

To evaluate the association between statin use and BP parameters, univariate analyses of variance (ANOVA) were performed and estimated marginal means (adjusted means) were calculated using general linear models with adjustments for all covariates listed above, with Bonferroni-corrected post hoc comparisons. Analyses were performed in subgroups defined according to statin treatment indication, e.g. primary and secondary prevention, regardless of whether participants received statins. To minimise the heterogeneity of the study population, participants who did not meet the criteria for statin therapy as primary or secondary prevention were considered without a clear indication and were excluded from these analyses, in an attempt to reduce the bias associated with lower BPs in these healthier individuals who were not taking statins.

To characterise the BP-lowering effects of statins that could be explained by a concomitant decrease in LDL-c, a mediation analysis was performed. Mediation analyses are used to test how a given mediator (LDL-c) affects the relationship between an independent variable (statin) and an outcome variable (BP parameters). It allows quantification of the total effect (the association

between the independent and outcome variables), the direct effect (the total effect without the influence of the mediator) and the indirect effect (the effect of the independent variable on the outcome variable attributable to the mediator). Percent mediation can be calculated by dividing the indirect effect with the total effect, and represents the proportion of the total effect attributable to the mediator. For the purpose of this study, all mediation analyses were performed using the PROCESS Statistical Package for SPSS (release 2.16.3), with bootstrapping with 5,000 resamples to calculate indirect effect and confidence intervals ²¹. Because statin users were more likely to be treated for hypertension, a propensity score matched cohort with forced matching for treated hypertension status was developed as part of the sensitivity analysis (see Online supplement for methodology of propensity score matching). A second sensitivity analysis was performed by restricting analysis to the highest quality data acquisition of pulse wave analysis (operator index > 80). Interactions were tested between LDL-c levels (centered around mean) and statins using multivariable linear regressions for all BP parameters.

Normally distributed continuous data are presented as mean \pm standard deviation and compared with Student *t*-tests. Categorical data were compared with Pearson's χ^2 test. P-values <0.05 were considered significant. Analyses were performed with IBM SPSS Statistics software, version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Results

Overall characteristics of the cohort

Of the 20,004 participants of CARTaGENE, 3,497 were excluded due to missing pulse wave analysis, LDL-c levels or Framingham risk score (Figure 1). The remaining 16,507 participants were included in study cohort, with subgroups defined according to either treatment allocation (LDL-c analyses) or treatment indication (statin analyses).

The overall characteristics of statin users (n=3,068) and non-users (n=13,439) are presented in Table S1, which shows a difference in almost all baseline characteristics between both groups. Amongst the 8,966 participants with an ACC/AHA indication of statin use for primary prevention, only 2,368 received statins (26%), which may reflect different practice guideline during enrollment. In participants with an indication of statin use for secondary prevention (participants with previous clinical cardiovascular disease), 700 of 995 (70%) received a statin. As above, most baseline characteristics were different in statin users compared to non-users in both primary and secondary prevention subgroups (Table 1). Both brachial and central systolic and diastolic BPs were lower in statin users of the primary prevention subgroup, whereas pulse pressures were similar. In opposition, brachial/central pulse pressures were higher in statin users of the secondary prevention subgroup, but not the other BP parameters.

Association between serum LDL-c and BP parameters

Given the impact of statin use on LDL-c levels, participants with and without statins were analyzed separately. In the group without statins, higher levels of serum LDL-c were associated with increased brachial systolic and diastolic BP (Table 2). Serum LDL-c levels were also positively associated with central systolic BP, diastolic BP and pulse pressure. In the primary and secondary prevention statin groups, results were similar to those without statin use, apart from an absence of association with central pulse pressure.

Association between statin use and BP

The association between statin use and BP parameters was analysed using general linear models with calculation of adjusted means in all individuals with indication of statin use for

primary prevention and for secondary prevention (Table 3). Within the primary prevention group, individuals receiving statins (n=2,368) had lower central systolic BP [-3.0, 95%CI (-3.8, -2.3) mmHg], diastolic BP [-1.7, 95% CI (-2.2, -1.2)] and pulse pressure [-1.3, 95% CI (-1.8, -0.9)] compared to non-users (n=6,598). All brachial BP parameters were similarly decreased with statin use. Within the secondary prevention group, a trend towards lower brachial and central BP parameters was observed.

Mediation analysis

Given the association between BP parameters and both serum LDL-c levels and statin use in the primary prevention subgroup, a mediation analysis was performed to better understand the extent the interactions. This analysis was only performed only in the primary prevention subgroup, as both LDL-c and statin analyses yielded statistically significant results, in contrast to the secondary prevention subgroup. As seen in Table 4, only a fraction of the brachial and central systolic BP changes induced by statins was explained by concomitant decrease of LDL-c (percent mediation 5% and 15% respectively), when almost half the changes of brachial and central diastolic BP were mediated by LDL-c (46% and 44% respectively). In contrast, concomitant changes of LDL-c attenuated the reduction of brachial/central pulse pressures by statins (-35% and -22% respectively). As LDL-c levels are associated with proportionally lower diastolic BP compared to systolic BP (brachial indirect path effect -0.77 compared to -0.18), the increased difference between these two parameters results in an inverse association between LDL-c and pulse pressure (indirect path effect 0.59). In opposition, statin use is associated with proportionally lower systolic BP compared to diastolic BP (direct path effect -3.19 compared to -0.89), which results in lower pulse pressure (direct path effect -2.30). Taken together, the total effect of statins on pulse pressure is attenuated by their effect on LDL-c change, which explains the negative percent mediation values.

As part of the sensitivity analysis, using propensity score matching of patients for treated hypertension status showed consistent findings (Tables S2 and S3). Furthermore, restricting the analysis to the highest quality of pulse wave analysis data acquisition showed similar results (Table S4). No interactions were present between LDL-c and statin use for all models.

Discussion

This study of 16,507 participants of CARTaGENE shows that both statin use and lower serum LDL-c are associated with lower brachial and central BP. In patients without statins and patients with statins for both primary and secondary prevention of cardiovascular disease, LDL-c levels were positively associated with brachial and central BPs, with a predominant effect on diastolic BPs. In contrast, statin use was associated with lower brachial and central BPs only in individuals fulfilling treatment indication for primary prevention. This remained true in the mediation analysis, which took into consideration the impact of the concomitant reduction of LDL-c with statin use, which in itself influences BP levels. This analysis suggests that mechanisms independent of LDL-c improvement explain a high proportion of the association between lower BPs and statins, and that these pleiotropic effects mostly associate with lower pulsatile BP components (systolic and pulse pressures). On the other hand, LDL-c reduction appears to be primarily associated with lower steady BP components (diastolic BP).

Central BP may be associated with cardiovascular mortality, myocardial infarction, heart failure, stroke and peripheral vascular disease more strongly than brachial BP^{8, 9, 22-27}. In addition, anti-hypertensive agents differ in their ability to reduce central BP compared to peripheral BP. For example, beta-blockers have been shown to be less effective in reducing central BP compared to other classes of anti-hypertensive drugs^{9, 15}. Two large meta-analyses have demonstrated a relationship between statin use and brachial BP. The first meta-analysis (20 trials and 828 patients) found a significant decrease in systolic BP of 1.9 mmHg with statins, and a trend towards lower diastolic BP of 0.9 mmHg⁶. In the second meta-analysis of 40 randomized clinical trials including 45,113 subjects, statin decreased brachial BP by 2.6/0.9 mmHg compared to placebo⁷. A reduction in central BP parameters¹⁰⁻¹² and decreased arterial stiffness²⁸⁻³³ with statin use were shown in small-scale randomized controlled trials. In contrast, the CAFE-LLA study found that statins had no influence on central nor brachial BP¹³. However, the addition of anti-hypertensive medication during follow-up may have hidden the BP-lowering effect of

statins. Studies on the association between lower serum LDL-c levels and lower BP have produced inconsistent results^{7, 10, 34-39}.

LDL-c is known to be detrimental to endothelial function, with elevated serum LDL-c levels resulting in higher vascular tone through an increased response of vascular smooth muscle cells to angiotensin II and a lower bio-availability of nitric oxide⁴⁰⁻⁴². These pathophysiologic pathways are consistent with this study's finding that LDL-c levels are mostly associated with the steady component of BP, which is primarily determined by arterial resistance⁴³⁻⁴⁶.

Other potential LDL-c independent mechanisms of the BP-lowering effects of statins are to be considered. First, a reduction in oxidative stress could result in improvement of vascular function⁴⁷. Second, the synergistic effects of statins and renin-angiotensin antagonists on BP may suggest an implication of the renin-angiotensin-aldosterone system, possibly through a down-regulation of angiotensin II receptor type 1^{48, 49}. Finally, randomized studies tend to suggest that statins improve arterial stiffness, although data remains conflicting in this regard^{10-12, 28-33, 50}. While experimental studies will always have difficulties separating the BP-lowering effects of statins that are mediated by concomitant changes in LDL-c levels from other pleiotropic effects, these findings suggest that these effects may contribute through mechanisms related to an improvement of pulsatile components of BP, which depend primarily on arterial stiffness. While the lack of association between pulsatile pressures and both statin use and LDL-c levels in the secondary prevention subgroup may be partly due to the lower power of these analyses, the greater use of anti-hypertensive treatment in statin users may have partly masked the beneficial effects on arterial stiffness, as was seen in the CAFE-LLA trial¹³.

To our knowledge, this is the first study to examine the LDL-c dependent and independent BP-lowering effects of statin use, and the largest to examine the association between central BP, LDL-c and statin use. The mediation analyses suggest novel insights into the mechanisms of the BP-lowering effects of statin use. The CARTaGENE study is large, well characterized cohort, with a high quality of data collection. Brachial and central BPs were recorded in accordance to guidelines, with averages of multiple readings.

This study has some specific limitations to be discussed. First, as all individuals included in CARTaGENE were randomly selected from the Quebec population, this database included participants with very different health profiles. In this context, stratification according to indication for treatment (primary and secondary prevention) was required to create more homogenous groups, but to what extent these findings can be generalized to other populations remains uncertain. While participants were randomly recruited from the general population, a selection bias cannot be excluded. Presence of cardiovascular disease was self-reported and not validated, which may have resulted in misclassification in either primary or secondary prevention subgroups. The information on the dose and duration of statin therapy was not available. To what degree this could have influenced the findings on pulsatile and steady BP parameters remains unknown. Finally, as for all cross-sectional studies, only association can be inferred and not causation.

Perspectives

Overall, this large cross-sectional observational study suggests that statin use is associated with lower central BP to a similar degree as brachial BP. More importantly, the mediation analysis suggests that mechanisms independent of LDL-c reduction may play a predominant role through their effects on pulsatile pressure. On the other hand, LDL-c reduction with statin use were predominantly associated with lower steady components of BP. This is of specific interest given the ongoing debate regarding the pleiotropic effects of statins and their clinical significance.

Source(s) of Funding:

None.

Conflict of Interest/Disclosure:

There are no conflict of interest or disclosure.

References

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation*. 2014;129:S1-S45
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389
3. Shaw SM, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology*. 2009;112:4-12
4. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120:229-243
5. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10 Suppl 1:10-17
6. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'Elia L, Cappuccio FP. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2007;49:792-798
7. Briasoulis A, Agarwal V, Valachis A, Messerli FH. Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:310-320
8. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure. *Hypertension*. 2007;50:197-203
9. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006;113:1213-1225

10. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Kanavos K, Tziolas IM, Zebekakis PE, Lasaridis AN. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens*. 2013;26:608-616
11. Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Kaneshiro Y, Saruta T. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2005;19:103-109
12. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM, Kingwell BA. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1020-1025
13. Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK, Collier D, Hughes AD, Stanton A, Thom S, Thurston H, CAFE, Investigators A. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation*. 2009;119:53-61
14. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C, Blacher J, Achimastos A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des*. 2009;15:272-289
15. Goupil R, Dupuis D, Troyanov S, Madore F, Agharazii M. Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters: a propensity score analysis. *J Hypertens*. 2016;34:1535-1543
16. Awadalla P, Boileau C, Payette Y, Idaghdour Y, Goulet JP, Knoppers B, Hamet P, Laberge C, Project CA. Cohort profile of the CARTaGENE study: Quebec's population-based biobank for public health and personalized genomics. *Int J Epidemiol*. 2013;42:1285-1299
17. Goupil R, Dupuis D, Agharazii M, Hamet P, Troyanov S, Madore F. Central blood pressures in early chronic kidney disease: an analysis of CARTaGENE. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:976-983

18. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S8-s16
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-612
20. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-753
21. Hayes AF. *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis*. New York: The Guilford Press; 2013.
22. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, Masotti G, Roman MJ. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2432-2439
23. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens*. 2010;28:384-388
24. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39:735-738
25. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505-511
26. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007;50:197-203

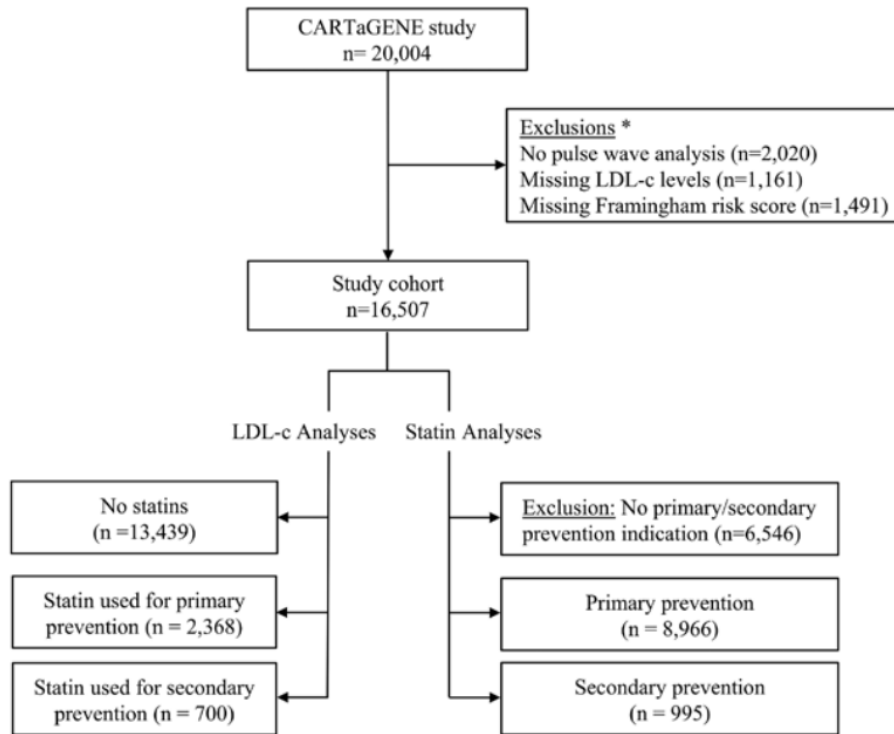
27. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, Umans JG, Calhoun D, Howard BV. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1730-1734
28. Kontopoulos AG, Athyros VG, Pehlivanidis AN, Dimitriadis DS, Papageorgiou AA, Boudoulas H. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:22-27
29. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. Impact of statin therapy on left ventricular function and carotid arterial stiffness in patients with hypercholesterolemia. *Circ J*. 2008;72:538-544
30. Manisty C, Mayet J, Tapp RJ, Sever PS, Poulter N, Mc GTSA, Hughes AD, Investigators A. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT). *Hypertension*. 2009;54:1009-1013
31. Liu B, Che W, Yan H, Zhu W, Wang H. Effects of rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. *Intern Med*. 2013;52:2715-2719
32. Hongo M, Tsutsui H, Mawatari E, Hidaka H, Kumazaki S, Yazaki Y, Takahashi M, Kinoshita O, Ikeda U. Fluvastatin improves arterial stiffness in patients with coronary artery disease and hyperlipidemia: a 5-year follow-up study. *Circ J*. 2008;72:722-728
33. Orr JS, Dengo AL, Rivero JM, Davy KP. Arterial destiffening with atorvastatin in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2009;54:763-768
34. Cicero AF, Rosticci M, Baronio C, Morbini M, Parini A, Grandi E, D'Addato S, Borghi C. Serum LDL cholesterol levels and new onset of arterial hypertension: an 8-year follow-up. *Eur J Clin Invest*. 2014;44:926-932
35. Ferrara LA, Guida L, Iannuzzi R, Celentano A, Lionello F. Serum cholesterol affects blood pressure regulation. *J Hum Hypertens*. 2002;16:337-343

36. Borghi C, Veronesi M, Cosentino E, Cicero AF, Kuria F, Dormi A, Ambrosioni E. Interaction between serum cholesterol levels and the renin-angiotensin system on the new onset of arterial hypertension in subjects with high-normal blood pressure. *J Hypertens.* 2007;25:2051-2057
37. Borghi C, Cicero AF, Saragoni S, Buda S, Cristofori C, Lilli P, Degli Esposti L. Rate of control of LDL cholesterol and incident hypertension requiring antihypertensive treatment in hypercholesterolemic subjects in daily clinical practice. *Ann Med.* 2014;46:97-102
38. Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JA. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol.* 1999;83:1497-1499, A1498
39. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J.* 2004;148:285-292
40. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelson F, Bohm M, Seewald S, Vetter H. Upregulation of Vascular Angiotensin II Receptor Gene Expression by Low-Density Lipoprotein in Vascular Smooth Muscle Cells. *Circulation.* 1997;95:473-478
41. Strehlow K, Wassmann S, Bohm M, Nickenig G. Angiotensin AT1 receptor over-expression in hypercholesterolaemia. *Ann Med.* 2000;32:386-389
42. Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, Garbin U, Davoli A, Campagnola M, Pastorino AM, Lo Cascio V, Sawamura T. The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide. *J Biol Chem.* 2001;276:13750-13755
43. Gutierrez J, Elkind MS, Cheung K, Rundek T, Sacco RL, Wright CB. Pulsatile and steady components of blood pressure and subclinical cerebrovascular disease: the Northern Manhattan Study. *J Hypertens.* 2015;33:2115-2122

44. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, Kloch-Badelek M, Wilinski J, Curylo AM, Dudek D, Aortic Blood P, Survival Study G. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension*. 2008;51:848-855
45. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Cheng S, Aragam J, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Mitchell GF. Relations of Central Hemodynamics and Aortic Stiffness with Left Ventricular Structure and Function: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002693
46. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension*. 1989;13:392-400
47. Wassmann S, Laufs U, Müller K, Konkol C, Ahlbory K, Bäumer AT, Linz W, Böhm M, Nickenig G. Cellular Antioxidant Effects of Atorvastatin In Vitro and In Vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002;22:300-305
48. Drapala A, Sikora M, Ufnal M. Statins, the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension - a tale of another beneficial effect of statins. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15:250-258
49. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, Kang MH, Ahn TH, Choi IS, Shin EK. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation*. 2004;110:3687-3692
50. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017;227:338-341

Figures

Figure 5.1. Study design, inclusions and exclusions.



* Participants can have more than one exclusion criteria. LDL-c indicates low-density lipoprotein cholesterol.

Table 5.1. Characteristics of the primary and secondary prevention groups according to statin use.

Characteristics	Primary prevention			Secondary prevention		
	No statin (n=6,598)	Statin (n=2,368)	p-value	No statin (n=295)	Statin (n=700)	p-value
Age (years)	55.5 (50.3, 62.5)	59.2 (53.0, 64.8)	<0.001	57.8 (51.5, 64.8)	62.3 (56.1, 66.3)	<0.001
Gender	68.8%	62.1%	<0.001	52.2%	74.1%	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	27.9 ± 4.9	29.7 ± 5.3	<0.001	28.8 ± 6.1	29.9 ± 5.5	0.01
Diabetes	7.6%	28.5%	<0.001	16.4%	31.4%	<0.001
Smoking (active)	25.6%	17.6%	<0.001	25.3%	22.2%	0.3
eGFR (mL/min/1.73m ²)	86.7 ± 14.1	84.4 ± 15.3	<0.001	84.2 ± 15.7	81.8 ± 15.9	0.03
Uric acid (μmol/L)	323.1 ± 76.4	321.6 ± 76.8	0.4	316.4 ± 89.7	336.4 ± 82.9	0.001
Fasting glucose (mmol/L)	5.75 ± 1.57	6.39 ± 2.40	<0.001	6.21 ± 2.59	6.53 ± 2.40	0.06
Total cholesterol (mmol/L)	5.56 ± 0.94	4.32 ± 0.92	<0.001	5.17 ± 1.08	3.86 ± 0.81	<0.001
LDL cholesterol (mmol/L)	3.50 ± 0.81	2.31 ± 0.77	<0.001	3.10 ± 0.96	1.96 ± 0.70	<0.001
HDL cholesterol (mmol/L)	1.16 ± 0.37	1.11 ± 0.34	<0.001	1.19 ± 0.41	1.03 ± 0.31	<0.001
Aspirin	8.3%	42.5%	<0.001	41.7%	79.7%	<0.001
Treated hypertension	22.8%	49.8%	<0.001	49.7%	83.8%	<0.001
Antihypertensive drugs (n)	0 (0, 0)	0 (0, 1)	<0.001	0 (0, 1)	2 (1, 2)	<0.001
Renin-angiotensin blockers	15.5%	38.8%	<0.001	30.8%	59.1%	<0.001
Diuretics	6.7%	15.5%	<0.001	15.3%	20.0%	0.08
Calcium channel blockers	5.1%	13.3%	<0.001	17.6%	23.9%	0.03
Beta-blockers	4.0%	10.8%	<0.001	20.7%	51.9%	<0.001
Controlled BP	74.3%	79.3%	<0.001	80.5%	83.2%	0.3
Systolic BP (mmHg)	130.6 ± 14.7	128.1 ± 14.9	<0.001	125.2 ± 17.0	126.3 ± 15.6	0.3
Diastolic BP (mmHg)	77.0 ± 10.1	74.9 ± 9.8	<0.001	71.9 ± 10.4	70.6 ± 10.0	0.08
Pulse pressure (mmHg)	53.7 ± 10.7	53.2 ± 11.5	0.07	53.3 ± 12.7	55.6 ± 11.9	0.006
Heart rate (bpm)	68.4 ± 11.1	69.5 ± 11.3	<0.001	67.3 ± 11.7	65.0 ± 12.2	0.06
Central systolic BP (mmHg)	119.9 ± 14.6	117.5 ± 14.3	<0.001	115.6 ± 16.5	116.4 ± 15.3	0.5
Central diastolic BP (mmHg)	78.1 ± 10.2	76.0 ± 10.0	<0.001	72.9 ± 10.6	71.6 ± 10.1	0.06
Central pulse pressure (mmHg)	41.8 ± 10.5	41.5 ± 10.8	0.3	42.7 ± 12.2	44.8 ± 11.5	0.009

Values are expressed as median (interquartile range) or mean ± standard deviation accordingly. P-value for comparison between statin use and no statin use in the primary and secondary prevention groups. eGFR, estimated glomerular filtration rate; BP, blood pressure. Controlled BP defined as BP < 140/90 mmHg.

Table 5.2. Association between LDL-c and BP parameters in individuals without statins, with statin use in primary prevention group and in the secondary prevention group.

Parameters	No statins (n=13,439)		Primary prevention statin users (n=2,368)		Secondary prevention statin users (n=700)	
	beta	p-value	beta	p-value	beta	p-value
Systolic BP (mmHg)	0.077	<0.001	0.086	<0.001	0.120	0.003
Diastolic BP (mmHg)	0.106	<0.001	0.114	<0.001	0.194	<0.001
Pulse pressure (mmHg)	0.011	0.2	0.013	0.5	-0.004	0.9
Central systolic BP (mmHg)	0.089	<0.001	0.089	<0.001	0.130	0.001
Central diastolic BP (mmHg)	0.105	<0.001	0.111	<0.001	0.184	<0.001
Central pulse pressure (mmHg)	0.025	0.001	0.016	0.4	0.012	0.7

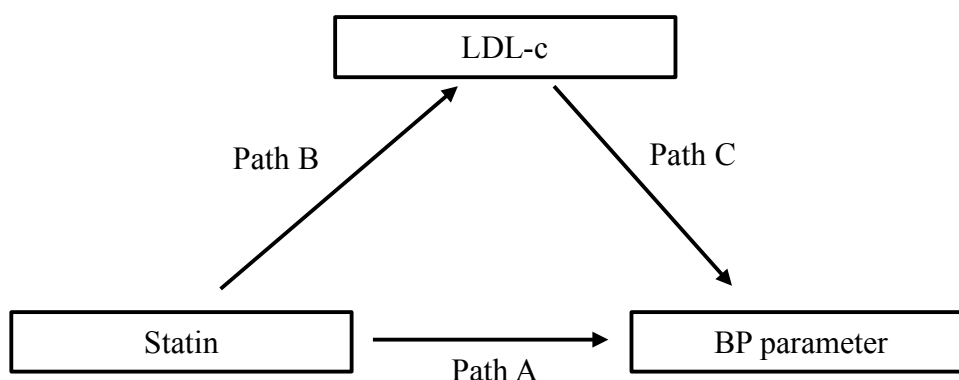
Adjusted for age, sex, body mass index, presence of diabetes, past history of cardiovascular disease, active smoking status, heart rate, eGFR, serum uric acid levels and use of beta blockers, calcium channel blockers, diuretics, renin-angiotensin system blockers and aspirin. BP, blood pressure.

Table 5.3. Adjusted BP parameters according to statin use in the primary prevention and secondary prevention groups.

Parameters	Primary prevention			Secondary prevention		
	No statin (n=6,598)	Statin (n=2,368)	p-value	No statin (n=295)	Statin (n=700)	p-value
Systolic BP (mmHg)	129.5 (128.5, 130.5)	126.1 (125.1, 127.1)	<0.001	127.5 (125.1, 130.0)	125.8 (123.8, 127.7)	0.2
Diastolic BP (mmHg)	74.2 (73.5, 74.8)	72.5 (71.9, 73.2)	<0.001	69.6 (68.2, 71.1)	69.3 (68.1, 70.5)	0.7
Pulse pressure (mmHg)	55.3 (54.6, 56.0)	53.6 (52.9, 54.3)	<0.001	57.9 (56.2, 59.6)	56.5 (55.1, 57.8)	0.1
Central systolic BP (mmHg)	119.1 (118.2, 120.1)	116.1 (115.1, 117.1)	<0.001	117.9 (115.5, 120.3)	116.3 (114.3, 118.2)	0.2
Central diastolic BP (mmHg)	75.2 (74.6, 75.9)	73.6 (72.9, 74.2)	<0.001	70.6 (69.1, 72.1)	70.3 (69.1, 71.5)	0.7
Central pulse pressure (mmHg)	43.9 (43.3, 44.5)	42.6 (42.0, 43.2)	<0.001	47.3 (45.7, 48.8)	46.0 (44.7, 47.2)	0.1

Estimated marginal means (95% confidence interval) adjusted for age, sex, body mass index, presence of diabetes active smoking status, heart rate, eGFR, serum uric acid levels and use of beta blockers, calcium channel blockers, diuretics, renin-angiotensin system blockers and aspirin.

Table 5.4. Mediation effect by LDL-c in the association between statin use and BP parameters in the primary prevention group.



BP parameter	Total effect	Direct effect (Path A)	Indirect effect (Path BC)	Percent mediation
Systolic BP	-3.37 (-4.14, -2.59)	-3.19 (-4.06, -2.31)	-0.18 (-0.63, 0.25)	5%
Diastolic BP	-1.66 (-2.15, -1.16)	-0.89 (-1.45, -0.32)	-0.77 (-1.05, -0.49)	46%
Pulse pressure	-1.71 (-2.25, -1.17)	-2.30 (-2.91, -1.69)	0.59 (0.30, 0.88)	-35%
Central systolic BP	-3.02 (-3.78, -2.26)	-2.57 (-3.43, -1.71)	-0.45 (-0.88, -0.02)	15%
Central diastolic BP	-1.69 (-2.20, -1.19)	-0.95 (-1.52, -0.38)	-0.75 (-1.03, -0.47)	44%
Central pulse pressure	-1.33 (-1.80, -0.85)	-1.62 (-2.16, -1.09)	0.29 (0.03, 0.54)	-22%

Mediation model between statin use, LDL-c levels and BP parameters: Path A represents the direct and total effects, path B and path C together represent the indirect effect. Adjusted for age, sex, body mass index, presence of diabetes, active smoking status, heart rate, eGFR, serum uric acid levels and use of beta blockers, calcium channel blockers, diuretics, renin-angiotensin system blockers and aspirin. Effects represent changes of BP parameter per 1 standard deviation of LDL (95% confidence interval).

Chapitre 6 – Discussion

Cette section se veut un complément aux discussions des études présentées dans les deux chapitres précédents. Les particularités propres à la cohorte, certaines forces et limites des études présentées seront notamment discutées.

Résumé des études et leurs hypothèses

La première étude présentée dans le chapitre 4 porte sur la prédiction du risque cardiovasculaire et compare celle par la pression artérielle centrale à celle par la pression artérielle brachiale. Le second objectif de cette étude est d'identifier la meilleure valeur seuil pour le diagnostic d'une hypertension centrale. La base de données CARTaGENE a été utilisée pour cette étude en n'incluant que les sujets exempts de maladies cardiovasculaires et sans médicament antihypertenseur dans la cohorte.

Selon notre hypothèse, la prédiction du risque cardiovasculaire par la pression artérielle centrale serait supérieure à celle par la pression artérielle brachiale. Les résultats ont toutefois démontré que la prédiction par la pression artérielle centrale n'était que marginalement supérieure à celle par la pression artérielle brachiale et cette différence n'était pas statistiquement significative. On doit toutefois tenir compte, lors de l'interprétation des résultats, de la méthode utilisée pour mesurer la pression artérielle centrale, soit celle par calibration de type I. Ceci sera abordé dans la section suivante.

Une pression artérielle systolique centrale de 120 mmHg a été identifiée comme le meilleur seuil pour le diagnostic d'une hypertension centrale. Selon notre hypothèse, le seuil d'hypertension centrale serait similaire à celui de l'hypertension brachiale moins l'amplification moyenne retrouvée dans la population générale. Un seuil légèrement plus bas a été identifié.

La deuxième étude présentée dans le chapitre 5 vise à déterminer quel est l'effet des statines et du cholestérol LDL sur la pression artérielle centrale et brachiale. Celle-ci vise aussi à identifier si l'effet des statines sur la pression artérielle est médié par une baisse concomitante du cholestérol LDL ou par des mécanismes pléiotropes. Les participants de la base de données

CARTaGENE ont été divisés en trois groupes selon leur profil de risque cardiovasculaire. Une analyse de médiation au sein du groupe de prévention primaire a permis de déterminer si une baisse de la pression artérielle centrale et brachiale par les statines est médiée ou non par une baisse concomitante du cholestérol LDL.

Selon notre hypothèse, l'effet des statines sur la pression artérielle centrale serait plus important que l'effet des statines sur la pression artérielle brachiale, étant donné les évidences qui suggèrent que la rigidité artérielle est diminuée avec la prise de statines [92-97]. L'hypothèse qu'un effet sur la pression artérielle centrale serait médié par d'autres mécanismes que le cholestérol LDL avait aussi été formulée. Ceci était motivé par les actions pléiotropes des statines [109, 110] et l'association inconstante entre le cholestérol LDL et la pression artérielle [86, 89, 90, 138]. Les résultats ont démontré que les statines et le cholestérol LDL ont un effet significatif sur la pression artérielle centrale au sein du groupe de prévention primaire, un effet qui est similaire à celui sur la pression artérielle brachiale. Une analyse de médiation dans ce groupe a permis de démontrer que la baisse concomitante du cholestérol LDL avec la prise de statine n'explique que partiellement l'effet des statines sur la pression artérielle centrale. De plus, le cholestérol LDL a surtout un effet sur les paramètres de résistance de la pression artérielle (pression diastolique et moyenne), alors que l'effet des statines qui est indépendant du cholestérol LDL (effet pléiotrope) agit plutôt sur les paramètres pulsatiles (pression pulsatile et systolique).

Base de données CARTaGENE

La base de données CARTaGENE a de nombreuses qualités qui contribuent grandement aux deux études présentées dans ce mémoire. Cette base de données est composée d'un grand nombre de participants, soit 20 004 sujets issus de la population québécoise. Elle représente 1% de ce groupe d'âge de la population québécoise et en est hautement représentative, notamment lorsque les profils de santé sont comparés entre les participants de la base de données et la population générale québécoise de ce groupe d'âge [107, 139]. De plus, une approche systématique a été utilisée pour la cueillette de ses données avec par exemple, l'utilisation de questionnaires validés et testés au préalable auprès de la population

québécoise. Les bilans cliniques et paracliniques sont très complets, dont la liste de médicaments actifs vérifiée par un(e) infirmier(e).

De plus, la mesure de la pression artérielle brachiale et centrale chez les participants de la base de données a été effectuée selon les meilleurs standards [9]. Par exemple, les appareils étaient calibrés quotidiennement, la taille du brassard vérifiée pour chaque participant, une période de repos de 10 minutes précédait la mesure de la pression artérielle, et des moyennes sur plusieurs mesures ont été utilisées, minimisant ainsi les biais connus associés à la mesure de la pression artérielle [9, 24]. Toutefois, il faut noter que la pression artérielle centrale et brachiale n'était mesurée qu'à une seule occasion, alors que des mesures sériées de la pression artérielle sont recommandées et seraient plus informatives [9].

Cette base de données considère donc plusieurs variables d'intérêt qui ont pu être considérées dans les analyses statistiques. L'âge, le sexe, l'IMC, la présence de diabète, de maladies cardiovasculaires, le tabagisme, la prise de statines, d'anticoagulant, d'aspirine, d'antihypertenseurs, le type d'antihypertenseur, le cholestérol LDL, l'acide urique, le DFG_e, le glucose à jeun, l'HbA1c, ainsi que la pression artérielle centrale et brachiale sont tous des variables pour lesquelles les données sont disponibles. Seulement 11% des sujets avaient une variable manquante ou plus, ce qui a été pris en compte à l'aide d'imputations multiples. Par contre, malgré l'ajustement pour les facteurs confondants, il ne peut pas être exclu qu'un effet résiduel de ces facteurs confondants persiste, tout comme celui possible d'autres facteurs confondants inconnus.

Certaines limites inhérentes à la base de données et à l'utilisation d'un devis d'étude observationnel doivent toutefois être adressées. Premièrement, la présence d'antécédents de maladies cardiovasculaires a été déterminée à partir de questionnaires remplis par les participants (c.-à-d. autoadministrés). Il a été démontré pour cette même cohorte que les participants avaient une méconnaissance de leurs antécédents médicaux. Par exemple, seulement 8% rapportaient leur IRC, 73% leur diabète, et 45% leur dyslipidémie [139]. Dans la première étude, la présence de maladies cardiovasculaires était un critère d'exclusion et dans la deuxième étude, les sujets étaient alloués aux groupes de prévention primaire et de prévention

secondaire selon la présence d'antécédents cardiovasculaires, en plus d'être une des covariables dans les analyses. Il est donc possible qu'un biais d'information soit présent et que des individus ayant un antécédent de maladies cardiovasculaires n'aient pas été considérés comme tels dans les études ou vice-versa.

Une limite à l'utilisation de cette base de données est le possible biais de sélection compte tenu que l'inclusion des participants a été faite sur une base volontaire et que le taux de collaboration n'a été que de 25.6% [107]. De plus, la base de données n'est composée que de sujets de 40 à 69 ans. Comme il s'agit de la population à laquelle s'adresse principalement les outils de calcul de risque cardiovasculaire et les mesures d'interventions pour la prévention cardiovasculaire, il s'agit du groupe d'âge le plus intéressant pour ces études [140]. Toutefois, les résultats ne peuvent être extrapolés à d'autres groupes d'âge.

Mesure de la pression artérielle

Tel que discuté dans le premier article, la mesure de la pression artérielle brachiale au brassard comporte certaines limites et a tendance à sous-estimer la pression systolique, surtout à des pressions artérielles brachiales entre 120/80 et 160/100 mmHg [25]. Ceci est préoccupant étant donné des conséquences importantes de l'hypertension [3, 141].

La pression artérielle centrale est intéressante puisqu'elle pourrait être un meilleur reflet du stress hémodynamique sur les organes cibles [35]. Toutefois, la mesure de la pression artérielle centrale nécessite une calibration sur la pression artérielle brachiale, et la pression artérielle centrale est donc mieux estimée lorsque la pression artérielle brachiale est mesurée de façon invasive [44]. Lorsque la pression artérielle brachiale au brassard est utilisée pour calibrer la pression artérielle centrale, une sous-estimation de la pression artérielle systolique et une surestimation de la pression artérielle diastolique sont notées, tout comme lorsque la pression artérielle brachiale mesurée au brassard est comparée à la pression brachiale mesurée de façon invasive [25, 44, 142].

Des différences importantes existent aussi entre la calibration de type I (sur la pression artérielle systolique et diastolique brachiale) et la calibration de type II (sur la pression artérielle

diastolique et moyenne). Il est démontré que la calibration de type II est un meilleur reflet des pressions intra-aortiques [48, 143]. Ceci serait dû à l'amplification de la pression entre l'artère brachiale, c'est-à-dire là où est mesurée la pression artérielle systolique brachiale pour calibrer la pression artérielle centrale, et l'artère radiale, soit là où est appliqué le tonomètre. L'utilisation des pressions artérielles moyenne et diastolique, qui restent plutôt stables à travers l'arbre vasculaire, serait donc meilleure [52, 144]. Les différences notées selon le type de calibration ne sont pas constantes d'un sujet à l'autre. Elles sont donc difficiles à prédire [145]. La pression artérielle centrale mesurée à l'aide d'un appareil utilisant une calibration de type II est aussi moins corrélée à la pression artérielle brachiale [51].

Ceci a des implications importantes pour les deux études de ce mémoire, celles-ci étant réalisées avec l'appareil SphygmoCor, soit une calibration de type I. Tel que mentionné dans la première étude, il est possible que la pression artérielle centrale mesurée avec une calibration de type II soit supérieure pour la prédiction du risque cardiovasculaire [46, 48, 49, 146]. Certaines des études qui ont identifié que la pression artérielle centrale était supérieure pour la prédiction du risque cardiovasculaire utilisaient d'ailleurs une calibration de type II [27, 31, 76, 104]. Dans une autre étude, la pression artérielle centrale était associée à la mortalité lorsqu'une calibration de type II était utilisée, mais pas lorsqu'une calibration de type I était utilisée [146].

De façon similaire, il n'est pas exclu qu'un plus grand effet des statines et du cholestérol LDL sur la pression artérielle centrale soit présent si une calibration reflétant mieux les vraies pressions intra-aortiques était utilisée. La prise de statines avait d'ailleurs un impact similaire sur la pression artérielle brachiale et centrale, soit une association avec des pressions plus basses de 3.0 et 3.4 mmHg respectivement. Il n'est pas exclu qu'une plus grande différence sur la pression artérielle centrale par rapport à l'effet sur la pression artérielle brachiale puisse être notée lorsque la pression artérielle centrale est calibrée autrement.

Les différences dues au mode de calibration remettent en question les résultats de nombreuses études portant sur la pression artérielle centrale. La calibration de type I a notamment été le

mode de calibration le plus utilisé dans une méta-analyse récente [26]. C'est aussi le mode de calibration utilisé pour plusieurs études clés sur la pression artérielle centrale [27, 39, 103].

Aspects relatifs à la première étude

Outre les aspects relatifs à l'utilisation de la cohorte CARTaGENE et à la mesure de la pression artérielle, d'autres aspects de la première étude de ce mémoire doivent être examinés.

Des modèles de Cox, l'AIC, le Δ AUC, l'IRN, l'IDI ont été utilisés pour comparer la prédiction du risque cardiovasculaire par la pression artérielle centrale et par la pression artérielle brachiale. L'aire sous la courbe ROC a déjà été la méthode statistique la plus utilisée pour déceler une amélioration dans la prédiction du risque avec un nouveau biomarqueur. Cette mesure a toutefois été critiquée pour son manque de sensibilité. Ceci est surtout observé lorsqu'un modèle de base a déjà une bonne capacité prédictive [126, 147]. L'IRN et l'IDI ont donc été introduits comme des outils de mesure plus sensibles et ceux-ci sont devenus très populaires, notamment dans les études cardiovasculaires [134]. Toutefois, l'IRN a été critiqué parce qu'il peut surestimer les bénéfices de l'ajout d'un biomarqueur, ce qui mène à des conclusions erronées concernant l'utilité de ce nouveau biomarqueur [129, 130]. L'IRN accorde une importance égale à tout changement du risque prédit, peu importe l'amplitude de ce changement, ce qui peut donner des faux positifs et des faux négatifs [130]. Il est donc préférable d'ajouter aussi d'autres mesures de prédiction du risque afin de s'assurer que les résultats soient concordants. C'est pourquoi dans cette étude, plusieurs analyses statistiques ont été effectuées, soit les modèles de régression de Cox, l'AIC, l'AUC, le IDI et l'IRN. À noter d'ailleurs que les résultats généraux de ces différentes analyses sont concordants. Seul l'IRN événement est significatif, ce qui indiquerait que la pression artérielle centrale permet une meilleure prédiction du risque cardiovasculaire chez les sujets de la cohorte qui ont eu un événement. À noter toutefois qu'un IRN de 0.20 ou moins est considéré comme étant une «petite» amélioration par Pencina et al. et n'est donc probablement pas cliniquement significatif [125]. La seule autre mesure ciblant les sujets ayant eu un événement est l'IDI événement; celui-ci ne démontrait pas une amélioration significative.

Le deuxième objectif de cette étude est d'identifier le meilleur seuil pour le diagnostic d'une hypertension centrale. Il est probable que des seuils spécifiques au type de calibration doivent être utilisés étant donné les différences significatives entre ceux-ci [48, 51, 143, 146]. Ceci s'apparente à l'utilisation de seuils brachiaux différents selon le type d'appareil utilisé [9].

Dans cette première étude, un seuil différent de celui de l'étude de Cheng et al. a été identifié [54]. Tel que souligné précédemment, le type de calibration utilisé explique probablement cette différence. Toutefois, il n'est pas exclu que l'utilisation de la mortalité cardiovasculaire comme issue principale dans l'étude de Cheng et al. explique un seuil plus élevé.

L'étude de Cheng et al. a identifié un seuil d'hypertension central en fonction du taux de mortalité cardiovasculaire associé à une pression artérielle brachiale de 140 mmHg, soit le seuil d'hypertension brachial. Par contre, dans la première étude de ce mémoire, la méthode utilisée pour identifier le seuil central est indépendante du seuil brachial, notamment parce que celui-ci est constamment remis en question [148].

Les différences notables entre les différentes lignes directrices de même que les nombreux changements qui leur ont été apportés depuis plusieurs décennies illustrent bien les défis que présente l'identification d'un seuil d'hypertension [9, 19, 149]. Le seuil brachial a été déterminé à partir d'études observationnelles, notamment l'étude de Framingham, en 1957. Un risque cardiovasculaire accru a été identifié à partir de pression artérielle de 160/95 mmHg comparée à une pression < 140/90 mmHg, et c'est le 140/90 mmHg qui fût retenu comme le seuil d'hypertension dans les premières lignes directrices sur le diagnostic et le traitement de l'hypertension en 1977 [19, 150, 151]. Il fût toutefois déterminé par la suite que le risque cardiovasculaire augmente de façon linéaire. Un seuil plus bas a par conséquent été suggéré pour la première fois dans les lignes directrices de 1993, et implémenté en 2017 pour la population générale aux États-Unis [11, 152, 153].

La méthode utilisée pour identifier un seuil d'hypertension brachiale ne pouvait donc pas être utilisée pour identifier le meilleur seuil central. L'index de Youden a été utilisé car il s'agit de la méthode la plus utilisée pour identifier un seuil lorsque l'issue principale est une variable dichotomique [154]. L'index de Youden se prête bien à l'utilisation de données de survie [155].

Cet index accorde un poids égal à la sensibilité et à la spécificité, ce qui semble raisonnable étant donné la nécessité d'identifier un seuil pouvant détecter les sujets avec un risque cardiovasculaire accru, sans toutefois identifier un seuil trop bas ce qui pourrait mener à une augmentation significative du nombre de sujets ayant un diagnostic d'hypertension et à un traitement inutile [156].

Le seuil identifié est marginalement plus performant que les valeurs environnantes. À noter qu'il est possible, lors de l'identification d'un seuil, que certaines valeurs environnantes soient assez performantes et donc ne soient pas statistiquement différentes du seuil identifié. Il est alors surtout important qu'une validation externe de ce seuil soit réalisée au sein d'une autre cohorte.

Aspects relatifs à la deuxième étude

D'autres aspects concernant la deuxième étude du mémoire doivent maintenant être adressés.

La base de données CARTaGENE est composée de nombreux sujets sains qui ont une pression artérielle normale [107]. Dans la cohorte entière, malgré un ajustement pour tous les facteurs confondants connus, les participants avec prise de statines avaient une pression artérielle similaire à celle des sujets normaux et une baisse de la pression artérielle n'était décelée que lorsque les sujets ont été comparés à d'autres individus avec des profils de santé similaires. Ceci illustre, entre autres, l'importance d'une analyse éclairée des résultats statistiques de l'étude.

Dans notre étude, le type de statine et la dose utilisée n'étaient pas connus. Toutefois, un effet sur la pression artérielle centrale qui varie selon le type de statine utilisé a déjà été identifié [90, 95]. Il n'est pas possible de savoir si dans cette étude l'effet des statines sur la pression artérielle centrale est un effet dose-dépendant et si celui-ci varie de façon importante selon le type de statine utilisé.

Une étude observationnelle sur les statines comporte certains défis étant donné l'association entre de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires et la prise de statines [85]. Par exemple, les sujets qui prenaient un ou des médicaments antihypertenseurs n'ont pu être exclus de l'étude car cela aurait exclu la majorité des sujets qui prennent une statine. La prise

d'antihypertenseur était surreprésentée chez ceux qui prennent une statine, ce qui est une limite considérable. Malgré l'ajustement pour la classe d'antihypertenseur utilisée, un ajustement parfait est difficile à faire et un biais résiduel ne peut être exclu. En effet, les doses d'antihypertenseurs utilisées n'étaient pas connues, et certains participants prenaient plusieurs antihypertenseurs, alors que d'autres n'en prenaient qu'un seul. La création de groupes selon l'indication de prescription de statine a permis de créer des groupes plus homogènes et de palier en partie à cette limite. De plus, l'appariement par score de propension a donc été utilisé pour pallier cette limite. Cette méthode consiste à mettre en paire des sujets avec un profil de santé similaire, avec un appariement forcé pour que les paires soient identiques pour la prise d'antihypertenseur. Ceci a permis de confirmer les résultats obtenus dans l'analyse principale.

Plusieurs études suggèrent que l'effet des statines est plus important chez les sujets ayant une pression artérielle élevée et que la prise d'antihypertenseur peut masquer l'effet des statines [86, 157, 158]. Ceci peut notamment expliquer l'absence d'effet des statines sur la pression artérielle dans l'étude clinique randomisée CAFE-LLA [103].

Advenant qu'une relation causale soit démontrée entre la prise de statines et une diminution de la pression artérielle brachiale et centrale, il est fort probable que celle-ci contribue aux bénéfices cardiovasculaires des statines de façon significative [110]. L'association entre la prise de statines et une PA brachiale et centrale de 3.0 à 3.5 mmHg plus basse retrouvée dans cette étude est d'ailleurs comparable à l'effet d'un inhibiteur SGLT2, le canagliflozin, sur la PA dans un essai clinique randomisé récent. Le canagliflozin a entraîné une diminution moyenne de la PA systolique brachiale de 2.38 mmHg (IC 95%, -4.64 à -0.11) [159]. Tout comme les statines, il est fortement suspecté que la diminution de la PA avec la prise d'inhibiteurs du SGLT2 contribue à leurs bénéfices cardiovasculaires [160]. À titre indicatif, les antihypertenseurs ont toutefois un effet beaucoup plus important, avec une réduction moyenne de la PA brachiale systolique de 12.5 à 15.3 mmHg [161].

Plusieurs mécanismes expliquant la relation entre les statines, le cholestérol LDL et la pression artérielle centrale et brachiale ont déjà été identifiés et pourraient éclairer nos résultats. Le mécanisme principal des statines consiste à diminuer le cholestérol LDL, mais plusieurs effets

pléiotropes ont aussi été rapportés [162]. Certains de ces effets pléiotropes ont été suggérés pour expliquer les effets des statines sur la pression artérielle. Il fut démontré que les statines augmentent la biodisponibilité de l'oxyde nitrique et diminuent les superoxydes au niveau artériel de façon indépendante de la réduction du cholestérol LDL [163]. Les statines diminuent aussi la vasoconstriction induite par l'angiotensine II au niveau vasculaire, et elles réduisent la production de dérivés réactifs de l'oxygène [164, 165]. Cela pourrait expliquer une partie de l'effet des statines sur la pression artérielle alors que d'autres mécanismes dépendants de la réduction du cholestérol LDL ont aussi été démontrés [91]. Malgré qu'aucun effet causal ne puisse être déduit d'une étude observationnelle comme celle-ci, les résultats de notre étude suggèrent que les effets pléiotropes des statines agissent surtout sur les composantes pulsatiles de la pression artérielle centrale. Ceci est d'intérêt notamment pour la découverte de futures cibles thérapeutiques.

Perspectives futures

Les deux études présentées dans ce mémoire ont contribué à répondre aux problématiques identifiées dans le deuxième chapitre, mais elles soulèvent aussi des questions importantes.

Au-delà de la population générale, il reste à identifier quelles populations bénéficient le plus de l'utilisation de la pression artérielle centrale comme prédicteur d'événements cardiovasculaires. Les études qui démontrent une moins bonne estimation de la pression artérielle brachiale chez les sujets avec une préhypertension et une hypertension de stade I, ainsi qu'une pression artérielle centrale hautement variable chez ces sujets, présentent une piste intéressante [25, 39]. La pression artérielle centrale pourrait permettre de mieux évaluer le risque cardiovasculaire chez ces sujets.

Étant donné les différences selon le type de calibration soulignées dans ce mémoire, des seuils spécifiques au type de calibration semblent nécessaires. Une comparaison directe des seuils identifiés selon le type de calibration permettra de vérifier cette hypothèse. De plus, le seuil identifié dans la première étude devra être validé avec d'autres cohortes.

D'autres études sont aussi nécessaires pour connaître les mécanismes d'action des statines sur la pression artérielle. L'identification du mécanisme pléiotrope menant à une diminution des composantes pulsatiles de la pression artérielle centrale est particulièrement intéressante et pourrait mener à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques.

Enfin, selon les évidences actuelles, la pression artérielle centrale mesurée avec une calibration de type II semble meilleure que la calibration de type I pour estimer les pressions intra-aortiques [46, 48, 49, 146]. Il sera nécessaire d'évaluer si la prédiction du risque cardiovasculaire par la calibration de type II est supérieure à celle de la pression artérielle brachiale et de la calibration de type I. Les différences dues au mode de calibration exposées dans ce mémoire remettent en perspective les résultats de nombreuses études, incluant les deux études de ce mémoire de même que certaines études phares portant sur la pression artérielle centrale [27, 39, 103].

Chapitre 7 - Conclusion

La pression artérielle centrale est proposée comme une alternative à la pression artérielle brachiale pour la prédiction d'événements cardiovasculaires [27, 35, 103]. La pression artérielle centrale telle que mesurée par tonométrie d'aplanation avec l'appareil SphygmoCor est un bon prédicteur d'événements cardiovasculaires. Toutefois, celle-ci ne permet pas une meilleure prédiction du risque cardiovasculaire que la pression artérielle brachiale. Son potentiel prédicteur pourrait augmenter avec l'utilisation d'appareils avec calibration de type II [46, 48, 49, 146].

Pour faciliter l'utilisation de la pression artérielle centrale en clinique, un seuil permettant de diagnostiquer une hypertension centrale a été identifié. Toutefois, celui-ci devra être validé avec d'autres cohortes. Les nombreuses études réalisées pour identifier le seuil d'hypertension brachiale, de même que la remise en question répétée de ce seuil, soulignent les défis associés à l'identification d'un seuil central, alors que le risque cardiovasculaire augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la pression artérielle [19]. Les différences notables entre les types de calibration montrent que des seuils spécifiques au type de calibration sont probablement nécessaires [46, 48, 49, 146].

Dans ce mémoire, les déterminants de la pression artérielle centrale ont aussi été discutés. Il a été démontré que les statines sont associées à une diminution de la pression artérielle brachiale et centrale de façon similaire. Sans pouvoir identifier un mécanisme d'action précis des statines sur la pression artérielle, l'analyse de médiation révèle que la diminution du cholestérol LDL par les statines agit plus sur les composantes de résistance alors que les actions pléiotropes des statines agissent plus sur les composantes pulsatiles de la pression artérielle centrale. L'identification de ces mécanismes pléiotropes pourrait mener à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques.

En conclusion, ce mémoire est une autre démonstration de l'importance de bases de données populationnelles telles que la base de données CARTaGENE pour la recherche sur les maladies chroniques. La pression artérielle centrale a le potentiel d'améliorer la prise en charge de

l'hypertension, mais pas lorsqu'elle est mesurée avec une calibration de type I. En effet, lorsqu'elle est mesurée avec une calibration de type I, elle n'est pas supérieure à l'utilisation de la pression artérielle brachiale. Un des médicaments ayant le plus de bénéfices cardiovasculaires, soit la statine, agit sur celle-ci [166]. La pression artérielle centrale est hautement prédictive de maladies cardiovasculaires et certaines avancées, comme celle de la détermination du seuil pour poser un diagnostic d'hypertension centrale, facilitera son utilisation en clinique.

Références bibliographiques

1. Andreadis, E.A., *Hypertension and Cardiovascular Disease*, ed. E.A. Andreadis. 2016, : Springer.
2. Cooper, R., et al., *Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention*. *Circulation*, 2000. **102**(25): p. 3137-47.
3. Mendis, S., S. Davis, and B. Norrving, *Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease*. *Stroke*, 2015. **46**(5): p. e121-2.
4. *Canadian Chronic Disease Indicators*. 2017 [cited 2019; Available from: <https://health-infobase.canada.ca/ccdi/Publication>].
5. Patel, S.A., et al., *Cardiovascular Mortality Associated With 5 Leading Risk Factors: National and State Preventable Fractions Estimated From Survey Data*. *Annals of Internal Medicine*, 2015. **163**(4): p. 245-253.
6. *Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. *Lancet*, 2018. **392**(10159): p. 1923-1994.
7. Vasan, R.S., et al., *Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors*. *Ann Intern Med*, 2005. **142**(6): p. 393-402.
8. Padwal, R.S., et al., *Epidemiology of Hypertension in Canada: An Update*. *Can J Cardiol*, 2016. **32**(5): p. 687-94.
9. Leung, A.A., et al., *Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults*. *Can J Cardiol*, 2017. **33**(5): p. 557-576.
10. Rapsomaniki, E., et al., *Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people*. *The Lancet*, 2014. **383**(9932): p. 1899-1911.
11. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. *The Lancet*, 2002. **360**(9349): p. 1903-1913.
12. Law, M.R., J.K. Morris, and N.J. Wald, *Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies*. *BMJ*, 2009. **338**: p. b1665.
13. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. *Lancet*, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.
14. *A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis.* , in *World Health Day*, W.H. Organization, Editor. 2013: Geneva, Switzerland,. p. 1-39.

15. Luscher, T.F., *The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator?* J Hypertens Suppl, 1994. **12**(10): p. S105-16.
16. Frohlich Edward, D., *Risk Mechanisms in Hypertensive Heart Disease*. Hypertension, 1999. **34**(4): p. 782-789.
17. Lilly, L.S., *Pathophysiology of heart disease : a collaborative project of medical students and faculty*. Fifth ed. 2011: Lippincott Williams & Wilkins.
18. Magyar, K., et al., *From hypertension to heart failure*. World J Hypertens, 2015. **5**(2): p. 85-92.
19. Whelton, P.K., *Evolution of Blood Pressure Clinical Practice Guidelines: A Personal Perspective*. Canadian Journal of Cardiology, 2019. **35**(5): p. 570-581.
20. Huang, Y., et al., *White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality*. J Hypertens, 2017. **35**(4): p. 677-688.
21. Ohkubo, T., et al., *Prognosis of "Masked" Hypertension and "White-Coat" Hypertension Detected by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(3): p. 508.
22. Tientcheu, D., et al., *Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2015. **66**(20): p. 2159.
23. Dai, X., H. Wang, and N. Fang, *Prevalence and clinical characteristics of pseudohypertension in elderly patients prepared for coronary artery angiography*. Medicine, 2017. **96**(48): p. e8386-e8386.
24. Pickering, T.G., et al., *Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research*. Hypertension, 2005. **45**(1): p. 142-61.
25. Picone, D.S., et al., *Accuracy of Cuff-Measured Blood Pressure: Systematic Reviews and Meta-Analyses*. Journal of the American College of Cardiology, 2017. **70**(5): p. 572-586.
26. Kollias, A., et al., *Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis*. Hypertension, 2016. **67**(1): p. 183-90.
27. Roman, M.J., et al., *Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 197-203.
28. Vlachopoulos, C., et al., *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis*. Eur Heart J, 2010. **31**(15): p. 1865-71.
29. Vlachopoulos, C., K. Aznaouridis, and C. Stefanadis, *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(13): p. 1318-27.
30. Weber, T., et al., *Relationship Between 24-Hour Ambulatory Central Systolic Blood Pressure and Left Ventricular Mass*. Hypertension, 2017. **70**(6): p. 1157-1164.
31. Wang, K.L., et al., *Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality?* J Hypertens, 2009. **27**(3): p. 461-7.

32. Avolio, A.P., et al., *Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data*. Hypertension, 2009. **54**(2): p. 375-83.
33. Nichols, W. and M. O'Rourke, *McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental and clinical principles* 6ed. 2011, London: Arnold.
34. Trudeau, L., *Central blood pressure as an index of antihypertensive control: determinants and potential value*. Can J Cardiol, 2014. **30**(5 Suppl): p. S23-8.
35. McEniery, C.M., et al., *Central blood pressure: current evidence and clinical importance*. European Heart Journal, 2014. **35**(26): p. 1719-1725.
36. Wang, K.-L., et al., *Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study*. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 2010. **55**(3): p. 799-805.
37. Camacho, F., A. Avolio, and N.H. Lovell, *Estimation of pressure pulse amplification between aorta and brachial artery using stepwise multiple regression models*. Physiol Meas, 2004. **25**(4): p. 879-89.
38. Vlachopoulos, C., K. Hirata, and M.F. O'Rourke, *Pressure-altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients: the role of arterial wave reflections*. Hypertension, 2001. **38**(6): p. 1456-60.
39. McEniery, C.M., et al., *Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II*. Hypertension, 2008. **51**(6): p. 1476-82.
40. Reshetnik, A., et al., *Central blood pressure assessment using oscillometry is feasible for everyday clinical practice*. J Hum Hypertens, 2016. **30**(12): p. 737-741.
41. Weiss, W., et al., *Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device*. Blood Press Monit, 2012. **17**(3): p. 128-31.
42. Sharman, J.E., et al., *Validation of a generalized transfer function to noninvasively derive central blood pressure during exercise*. Hypertension, 2006. **47**(6): p. 1203-8.
43. Pauca, A.L., M.F. O'Rourke, and N.D. Kon, *Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform*. Hypertension, 2001. **38**(4): p. 932-7.
44. Cheng, H.M., et al., *Measurement accuracy of non-invasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: a systematic review and meta-analysis*. Int J Cardiol, 2013. **167**(5): p. 1867-76.
45. Hope, S.A., I.T. Meredith, and J.D. Cameron, *Effect of non-invasive calibration of radial waveforms on error in transfer-function-derived central aortic waveform characteristics*. Clin Sci (Lond), 2004. **107**(2): p. 205-11.
46. Nakagomi, A., et al., *Comparison of invasive and brachial cuff-based noninvasive measurements for the assessment of blood pressure amplification*. Hypertens Res, 2017. **40**(3): p. 237-242.
47. Sharman, J.E., et al., *Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization*. European Heart Journal, 2017. **38**(37): p. 2805-2812.
48. Picone, D.S., et al., *Intra-arterial analysis of the best calibration methods to estimate aortic blood pressure*. J Hypertens, 2019. **37**(2): p. 307-315.

49. Negishi, K., et al., *Importance of Calibration Method in Central Blood Pressure for Cardiac Structural Abnormalities*. Am J Hypertens, 2016. **29**(9): p. 1070-6.
50. Rezai, M.-R., et al., *Calibration mode influences central blood pressure differences between SphygmoCor and two newer devices, the Arteriograph and Omron HEM-9000*. Hypertension Research, 2011. **34**(9): p. 1046-1051.
51. Wassertheurer, S., et al., *Aortic systolic pressure derived with different calibration methods: associations to brachial systolic pressure in the general population*. Blood Press Monit, 2018. **23**(3): p. 134-140.
52. Verbeke, F., et al., *Noninvasive assessment of local pulse pressure: importance of brachial-to-radial pressure amplification*. Hypertension, 2005. **46**(1): p. 244-8.
53. Segers, P., et al., *Amplification of the Pressure Pulse in the Upper Limb in Healthy, Middle-Aged Men and Women*. Hypertension, 2009. **54**(2): p. 414-420.
54. Cheng, H.M., et al., *Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(19): p. 1780-7.
55. Herbert, A., et al., *Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors*. European Heart Journal, 2014. **35**(44): p. 3122-3133.
56. Eguchi, K., et al., *High central blood pressure is associated with incident cardiovascular events in treated hypertensives: the ABC-J II Study*. Hypertens Res, 2018. **41**(11): p. 947-956.
57. Cameron, J.D., B.P. McGrath, and A.M. Dart, *Use of radial artery applanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(5): p. 1214-20.
58. Mitchell, G.F., et al., *Transfer function-derived central pressure and cardiovascular disease events: the Framingham Heart Study*. J Hypertens, 2016. **34**(8): p. 1528-34.
59. Mitchell, G.F., et al., *Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study*. Hypertension, 2004. **43**(6): p. 1239-45.
60. Ryuzaki, M., et al., *The Relationships between the Differences in the Central Blood Pressure and Brachial Blood Pressure and Other Factors in Patients with Essential Hypertension*. Internal medicine (Tokyo, Japan), 2017. **56**(6): p. 587-596.
61. Williams, B. and P.S. Lacy, *Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(8): p. 705-13.
62. Goupil, R., et al., *Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters: a propensity score analysis*. J Hypertens, 2016. **34**(8): p. 1535-43.
63. Zebekakis, P.E., et al., *Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age*. J Hypertens, 2005. **23**(10): p. 1839-46.
64. Wykretowicz, A., et al., *Pulse pressure amplification in relation to body fatness*. Br J Clin Pharmacol, 2012. **73**(4): p. 546-52.

65. Ohara, M., et al., *Portable indices for sarcopenia are associated with pressure wave reflection and central pulse pressure: the J-SHIP study*. Journal of Hypertension, 2015. **33**(2): p. 314-322.
66. Stefanadis, C., et al., *Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta*. Circulation, 1997. **95**(1): p. 31-8.
67. Saladini, F., et al., *Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young*. Vascular Medicine, 2016. **21**(5): p. 422-428.
68. Mahmud, A. and J. Feely, *Effect of Smoking on Arterial Stiffness and Pulse Pressure Amplification*. Hypertension, 2003. **41**(1): p. 183-187.
69. Ohno, Y., Y. Kanno, and T. Takenaka, *Central blood pressure and chronic kidney disease*. World journal of nephrology, 2016. **5**(1): p. 90-100.
70. Zanolli, L., et al., *Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD*. Journal of the American Society of Nephrology, 2019. **30**(6): p. 918.
71. Gauthier-Bastien, A., et al., *Vascular remodeling and media calcification increases arterial stiffness in chronic kidney disease*. Clin Exp Hypertens, 2014. **36**(3): p. 173-80.
72. Utescu Mihai, S., et al., *Determinants of Progression of Aortic Stiffness in Hemodialysis Patients*. Hypertension, 2013. **62**(1): p. 154-160.
73. Desjardins, M.P., et al., *Levels of Angiopoietin-Like-2 Are Positively Associated With Aortic Stiffness and Mortality After Kidney Transplantation*. Am J Hypertens, 2017. **30**(4): p. 409-416.
74. Hassan, N.A., et al., *The risk for medial arterial calcification in CKD*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(2): p. 275-9.
75. Goupil, R., et al., *Central blood pressures in early chronic kidney disease: an analysis of CARTaGENE*. Nephrol Dial Transplant, 2017. **32**(6): p. 976-983.
76. Safar, M.E., et al., *Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease*. Hypertension, 2002. **39**(3): p. 735-8.
77. Yang, L., et al., *Association of central blood pressure and cardiovascular diseases in diabetic patients with hypertension*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(42): p. e8286.
78. Klocke, R., et al., *Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2003. **62**(5): p. 414.
79. Mercurio, V., et al., *Inflammatory, Serological and Vascular Determinants of Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus Patients*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(9).
80. Tomiyama, H., et al., *The Contribution of Inflammation to the Development of Hypertension Mediated by Increased Arterial Stiffness*. Journal of the American Heart Association. **6**(7): p. e005729.
81. Lepeyre, F., et al., *Uric acid association with pulsatile and steady components of central and peripheral blood pressures*. J Hypertens, 2018. **36**(3): p. 495-501.
82. Kuwabara, M., et al., *Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension*. Hypertension, 2018. **71**(1): p. 78-86.
83. Cholesterol Treatment Trialists, C., *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials*. The Lancet, 2010. **376**(9753): p. 1670-1681.

84. Cholesterol Treatment Trialists, C., *The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials*. The Lancet, 2012. **380**(9841): p. 581-590.
85. Anderson, T.J., et al., *2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult*. Canadian Journal of Cardiology, 2016. **32**(11): p. 1263-1282.
86. Strazzullo, P., et al., *Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. Hypertension, 2007. **49**(4): p. 792-8.
87. Briasoulis, A., et al., *Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2013. **15**(5): p. 310-20.
88. Williams, B., et al., *Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study*. Circulation, 2009. **119**(1): p. 53-61.
89. Kanaki, A.I., et al., *Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia*. Am J Hypertens, 2013. **26**(5): p. 608-16.
90. Ichihara, A., et al., *Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives*. J Hum Hypertens, 2005. **19**(2): p. 103-9.
91. Ferrier, K.E., et al., *Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(6): p. 1020-5.
92. Kontopoulos, A.G., et al., *Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients*. Curr Med Res Opin, 2003. **19**(1): p. 22-7.
93. Mizuguchi, Y., et al., *Impact of statin therapy on left ventricular function and carotid arterial stiffness in patients with hypercholesterolemia*. Circ J, 2008. **72**(4): p. 538-44.
94. Manisty, C., et al., *Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT)*. Hypertension, 2009. **54**(5): p. 1009-13.
95. Liu, B., et al., *Effects of rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease*. Intern Med, 2013. **52**(24): p. 2715-9.
96. Hongo, M., et al., *Fluvastatin improves arterial stiffness in patients with coronary artery disease and hyperlipidemia: a 5-year follow-up study*. Circ J, 2008. **72**(5): p. 722-8.
97. Orr, J.S., et al., *Arterial destiffening with atorvastatin in overweight and obese middle-aged and older adults*. Hypertension, 2009. **54**(4): p. 763-8.
98. Mitsiou, E., et al., *Effect of Low (5 mg) vs. High (20-40 mg) Rosuvastatin Dose on 24h Arterial Stiffness, Central Haemodynamics, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Optimally Controlled Arterial Hypertension*. Current Vascular Pharmacology, 2018. **16**(4): p. 393-400.
99. Upala, S., et al., *Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial*. International Journal of Cardiology, 2017. **227**: p. 338-341.
100. Sahebkar, A., et al., *Statin therapy reduces plasma endothelin-1 concentrations: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials*. Atherosclerosis, 2015. **241**(2): p. 433-42.
101. Borghi, C., et al., *Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study*. Am Heart J, 2004. **148**(2): p. 285-92.

102. McGaughey, T.J., E.A. Fletcher, and S.A. Shah, *Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis*. American journal of hypertension, 2016. **29**(4): p. 448-457.
103. Williams, B., et al., *Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study*. Circulation, 2006. **113**(9): p. 1213-25.
104. Pini, R., et al., *Central But Not Brachial Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in an Unselected Geriatric Population: The ICARe Dicomano Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2008. **51**(25): p. 2432-2439.
105. Dart, A.M., et al., *Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives*. Hypertension, 2006. **47**(4): p. 785-90.
106. Mitchell, G.F., et al., *Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2010. **121**(4): p. 505-11.
107. Awadalla, P., et al., *Cohort profile of the CARTaGENE study: Quebec's population-based biobank for public health and personalized genomics*. Int J Epidemiol, 2013. **42**(5): p. 1285-99.
108. Drzewiecki, G.M., J. Melbin, and A. Noordergraaf, *Arterial tonometry: Review and analysis*. Journal of Biomechanics, 1983. **16**(2): p. 141-152.
109. Shaw, S.M., et al., *Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy*. Cardiology, 2009. **112**(1): p. 4-12.
110. Oesterle, A., U. Laufs, and J.K. Liao, *Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System*. Circ Res, 2017. **120**(1): p. 229-243.
111. Harrell, F.E., *Regression Modeling Strategies*. 2nd ed. 2015, London: Springer.
112. Gómez-Carracedo, M.P., et al., *A practical comparison of single and multiple imputation methods to handle complex missing data in air quality datasets*. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 2014. **134**: p. 23-33.
113. Marshall, A., et al., *Combining estimates of interest in prognostic modelling studies after multiple imputation: current practice and guidelines*. BMC Medical Research Methodology, 2009. **9**(1): p. 57.
114. McCormick, N., et al., *Validity of Diagnostic Codes for Acute Stroke in Administrative Databases: A Systematic Review*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0135834.
115. McCormick, N., et al., *Validity of myocardial infarction diagnoses in administrative databases: a systematic review*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e92286.
116. McCormick, N., et al., *Validity of heart failure diagnoses in administrative databases: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(8): p. e104519.
117. Tagalakakis, V. and S.R. Kahn, *Determining the test characteristics of claims-based diagnostic codes for the diagnosis of venous thromboembolism in a medical service claims database*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2011. **20**(3): p. 304-307.
118. Levy, A.R., et al., *Coding accuracy of hospital discharge data for elderly survivors of myocardial infarction*. Can J Cardiol, 1999. **15**(11): p. 1277-82.
119. Berard, A. and A. Lacasse, *Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database*. Can J Clin Pharmacol, 2009. **16**(2): p. e360-9.

120. Rawson, N.S. and E. Malcolm, *Validity of the recording of ischaemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease in the Saskatchewan health care datafiles*. Stat Med, 1995. **14**(24): p. 2627-43.
121. Heinze, G., C. Wallisch, and D. Dunkler, *Variable selection - A review and recommendations for the practicing statistician*. Biom J, 2018. **60**(3): p. 431-449.
122. Snipes, M. and D.C. Taylor, *Model selection and Akaike Information Criteria: An example from wine ratings and prices*. Wine Economics and Policy, 2014. **3**(1): p. 3-9.
123. Schisterman, E.F., et al., *Collinearity and Causal Diagrams: A Lesson on the Importance of Model Specification*. Epidemiology, 2017. **28**(1): p. 47-53.
124. Cook, N.R., *Quantifying the added value of new biomarkers: how and how not*. Diagnostic and Prognostic Research, 2018. **2**(1): p. 14.
125. Pencina, M.J., et al., *Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models*. Am J Epidemiol, 2012. **176**(6): p. 473-81.
126. Pencina, M.J., R.B. D'Agostino, and R.S. Vasan, *Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers*. Clinical chemistry and laboratory medicine, 2010. **48**(12): p. 1703-1711.
127. Parikh, C.R. and H. Thiessen-Philbrook, *Key Concepts and Limitations of Statistical Methods for Evaluating Biomarkers of Kidney Disease*. Journal of the American Society of Nephrology, 2014. **25**(8): p. 1621.
128. Pencina, M.J., R.B. D'Agostino, Sr., and E.W. Steyerberg, *Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers*. Statistics in medicine, 2011. **30**(1): p. 11-21.
129. Pepe, M.S., et al., *The Net Reclassification Index (NRI): a Misleading Measure of Prediction Improvement Even with Independent Test Data Sets*. Stat Biosci, 2015. **7**(2): p. 282-295.
130. Cook, N.R., *Clinically Relevant Measures of Fit? A Note of Caution*. American Journal of Epidemiology, 2012. **176**(6): p. 488-491.
131. Pencina, M.J., et al., *Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond*. Stat Med, 2008. **27**(2): p. 157-72; discussion 207-12.
132. Kerr, K.F., et al., *Evaluating the Incremental Value of New Biomarkers With Integrated Discrimination Improvement*. American Journal of Epidemiology, 2011. **174**(3): p. 364-374.
133. Steyerberg, E.W. and M.J. Pencina, *Reclassification calculations for persons with incomplete follow-up*. Ann Intern Med, 2010. **152**(3): p. 195-6; author reply 196-7.
134. Cook, N.R. and P.M. Ridker, *Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures*. Ann Intern Med, 2009. **150**(11): p. 795-802.
135. Youden, W.J., *Index for rating diagnostic tests*. Cancer, 1950. **3**(1): p. 32-5.
136. Stone, N.J., et al., *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults*. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2013.
137. MacKinnon, D.P., A.J. Fairchild, and M.S. Fritz, *Mediation analysis*. Annual review of psychology, 2007. **58**: p. 593-614.

138. Sposito, A.C., et al., *Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril)*. Am J Cardiol, 1999. **83**(10): p. 1497-9, A8.
139. Verhave, J.C., et al., *Prevalence, awareness, and management of CKD and cardiovascular risk factors in publicly funded health care*. Clin J Am Soc Nephrol, 2014. **9**(4): p. 713-9.
140. Arnett Donna, K., et al., *2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2019. **140**(11): p. e596-e646.
141. Gaziano, T.A., et al., *The global cost of nonoptimal blood pressure*. J Hypertens, 2009. **27**(7): p. 1472-7.
142. Shih, Y.-T., et al., *Quantification of the Calibration Error in the Transfer Function-Derived Central Aortic Blood Pressures*. American Journal of Hypertension, 2011. **24**(12): p. 1312-1317.
143. Papaioannou, T.G., et al., *Accuracy of commercial devices and methods for noninvasive estimation of aortic systolic blood pressure a systematic review and meta-analysis of invasive validation studies*. J Hypertens, 2016. **34**(7): p. 1237-48.
144. Kelly, R. and D. Fitchett, *Noninvasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output: a validation and repeatability study of a new technique*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(4): p. 952-63.
145. Soender, T.K., et al., *Impact of calibration on estimates of central blood pressures*. Journal of Human Hypertension, 2012. **26**(12): p. 706-710.
146. Wassertheurer, S. and M. Baumann, *Assessment of systolic aortic pressure and its association to all cause mortality critically depends on waveform calibration*. J Hypertens, 2015. **33**(9): p. 1884-8; discussion 1889.
147. Tzoulaki, I., G. Liberopoulos, and J.P. Ioannidis, *Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score*. Jama, 2009. **302**(21): p. 2345-52.
148. Poulter Neil, R., et al., *Are the American Heart Association/American College of Cardiology High Blood Pressure Guidelines Fit for Global Purpose?: Thoughts From the International Society of Hypertension*. Hypertension, 2018. **72**(2): p. 260-262.
149. Bakris, G., W. Ali, and G. Parati, *ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines*. Journal of the American College of Cardiology, 2019. **73**(23): p. 3018.
150. Dawber, T.R., F.E. Moore, and G.V. Mann, II. *Coronary Heart Disease in the Framingham Study*. American Journal of Public Health and the Nations Health, 1957. **47**(4_Pt_2): p. 4-24.
151. *Report on the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure: a cooperative study*. Jama, 1977. **237**: p. 255-261.
152. Gifford, R.W., *The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: insights and highlights from the chairman*. Cleveland Clinic journal of medicine, 1993. **60**(4): p. 273-277.
153. Whelton Paul, K., et al., 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults:

- Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension*, 2018. **71**(6): p. 1269-1324.
154. Liu, X. and Z. Jin, *Optimal survival time-related cut-point with censored data*. *Stat Med*, 2015. **34**(3): p. 515-24.
 155. Rota, M., L. Antolini, and M.G. Valsecchi, *Optimal cut-point definition in biomarkers: the case of censored failure time outcome*. *BMC Medical Research Methodology*, 2015. **15**(1): p. 24.
 156. Goupil, R., M. Lamarre-Cliche, and M. Vallée, *The 2017 American College of Cardiology/American Heart Association vs Hypertension Canada High Blood Pressure Guidelines and Potential Implications*. *Canadian Journal of Cardiology*, 2018. **34**(5): p. 665-669.
 157. Joyeux-Faure, M., et al., *Response to statin therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a multicenter randomized controlled trial*. *Mediators of inflammation*, 2014. **2014**: p. 423120-423120.
 158. Banach, M., et al., *The effects of statins on blood pressure in normotensive or hypertensive subjects--a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(3): p. 2816-24.
 159. Perkovic, V., et al., *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*. *New England Journal of Medicine*, 2019. **380**(24): p. 2295-2306.
 160. Rabizadeh, S., M. Nakhjavani, and A. Esteghamati, *Cardiovascular and Renal Benefits of SGLT2 Inhibitors: A Narrative Review*. *International journal of endocrinology and metabolism*, 2019. **17**(2): p. e84353-e84353.
 161. Wu, J., et al., *A summary of the effects of antihypertensive medications on measured blood pressure*. *Am J Hypertens*, 2005. **18**(7): p. 935-42.
 162. Davignon, J., *Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins*. *Circulation*, 2004. **109**(23_suppl_1): p. III-39-III-43.
 163. Antoniades, C., et al., *Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling*. *Circulation*, 2011. **124**(3): p. 335-45.
 164. Wassmann, S., et al., *HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species*. *Hypertension*, 2001. **37**(6): p. 1450-7.
 165. Wassmann, S., et al., *Cellular Antioxidant Effects of Atorvastatin In Vitro and In Vivo*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2002. **22**(2): p. 300-305.
 166. Brugts, J.J., et al., *The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials*. *BMJ*, 2009. **338**: p. b2376.